DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ

IOANA MICLE

IOANA MICLE

DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ

teorie și practică

DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ

DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ

teorie şi practică

EDITURA MARINEASA
TIMIŞOARA
2000

Prefață

Literatura pediatrică din țara noastră s-a îmbogățit cu o nouă carte de specialitate dedicată diabetologiei, datorate unei autoare de notorietate în domeniu – Doamna Conf. Dr. Ioana Micle de la UMF Timișoara.

Apariția acestei cărți încununează o fructuoasă activitate de peste 25 de ani a autoarei în domeniul pediatriei și în cadrul acesteia a diabetului zaharat la copil și adolescent.

Autoarea reușește performanța de a prezenta în peste 500 de pagini, cu mare acuratețe și cu o mare claritate, un volum uriaș de informații culese din cele mai recente surse bibliografice și din experiența proprie în domeniu.

Trecând la analiza directă a lucrării aș dori să remarc faptul că ea reprezintă o tratare exhaustivă a diabetului zaharat (DZ) la copil.

Structura conținutului cărții este logică, cu prezentarea largă în 22 de capitole a diverselor aspecte ale DZ la copil și adolescent.

Sunt abordate: istoria DZ, definiția și clasificarea, epidemiologia, etiopatogenia, diagnosticul pozitiv și diferențial, evoluția stadială (istoria naturală) a DZ tip 1.

Un spațiu larg este rezervat formelor rare de DZ tip 1 (tipul MODY, anomalii genetice de tip mitocondrial, anomalii ale genei insulinei, alte sindroame genetice Klinefelter, Turner, trisomia 21, sindromul Prader-Willi), maladii neurodegenerative ereditare (ataxia Friedreich, sindromul Refsum, sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, anomalii ale secreției de insulină), DZ determinat de procese lezionale pancreatice difuze (FKP, hemoglobinopatii și hemosideroze, cistinoză, SHU), DZ în cadrul unor afecțiuni autoimune (sindromul Hashimoto, maladia Addison, sindromul deficiențelor multiple endocrine), DZ după administrarea unor medicamente.

În continuare este prezentat tratamentul DZ tip 1 (obiective, mijloace de tratament, strategii terapeutice, rolul echipei multidisciplinare, mijloacele de evaluare a controlului metabolic, spitalizarea inițială și ulterioară); un spațiu important (80 pagini) în cadrul tratamentului este acordat insulinoterapiei (fiziologie, preparate de insulină, aspecte practice ale insulinoterapiei); se insistă asupra faptului că insulinoterapia poate fi realizată optim când între medic, pacient și familia acestuia există o comunicare permanentă și încredere reciprocă. În cadrul aspectelor practice ale insulinoterapiei se discută: stabilirea dozei, alegerea tipului de insulină, alegerea schemei de tratament, autocontrolul glicemic, terapia convențională cu insulină, trecerea de la o schemă terapeutică la alta, aspecte particulare în faza inițială și în faza de remisiune, unele aspecte particulare ale acțiunii insulinei, fenomenul "dawn" (de zori) și fenomenul Somogy, reacțiile adverse și complicațiile insulinoterapiei.

Un capitol foarte important, cu deosebită valoare practică, este autocontrolul şi adaptarea dozelor de insulină în DZ tip 1 Se subliniază importanţa educaţiei efectuate de echipa medicală în scopul autonomiei decizionale şi implicării copilului în tratament; educaţia trebuie să fie continuă, atât în familie cât şi în mediile medicale, în taberele de vară; în acest fel diabetul devine o boală "mai acceptabilă", mai uşor de suportat de copil. Un rol important este acordat determinării şi interpretării glicozuriei, efectuării glicemiei şi cetonuriei, programului de testare a glicozuriei, cetonuriei şi glicemiei, precum şi înregistrării datelor autocontrolului, insistându-se asupra conduitei practice (adaptarea dozelor de insulină, în funcţie de schema utilizată, criteriile de apreciere a calităţii urmăririi tratamentului).

În capitolele următoare sunt abordate pe larg cetoacidoza diabetică şi hipoglicemia. Desfăşurată pe 50 de pagini, cetoacidoza diabetică este prezentată sub aspectele etiopatogenice şi fiziopatologice, clinico-biologice, terapeutice, complicaţiilor, profilaxiei şi terapiei.

Hipoglicemia, cea mai frecventă complicaţie acută în cursul DZ tip 1, ce reprezintă alături de hiperglicemie, atât pentru medic cât şi pentru pacient, o adevărată Scylla şi Charybda a navigatorilor, este prezentată pe larg sub diversele sale aspecte (epidemiologie, fiziopatologie, etiologie, tablou clinic, consecinţe neuropsihice, tratament, profilaxie).

În continuare sunt abordate cu deosebită competenţă alte capitole: alimentaţia, educaţia (cu rolul său în implicarea pacientului în tratament), efortul fizic la copilul cu diabet, dispensarizarea (management-ul în ambulator, fişa copilului cu DZ, screening-ul complicaţiilor), integrarea profesională a copilului diabetic, creşterea şi dezvoltarea copilului diabetic, importanţa evaluării Hb glicozilate, diabetul instabil, chirurgia şi DZ, contracepţia, trecerea copilului cu DZ în reţeaua de adulţi, prognosticul, complicaţiile nutriţionale (metabolice, dislipidemii, etc.).

Lucrarea se încheie cu capitolele privind aspectele psihologice, prevenirea şi predicţia, perspectivele terapeutice în DZ la copil.

În ansamblu lucrarea constituie o reuşită ştiinţifică şi editorială de excepţie prin nivelul ştiinţific, caracterul didactic, importanţa practică, ilustraţia bogată (figuri, tabele, anexe), stilul clar, concis, adecvat, al expunerii, redactarea modernă, bibliografia exhaustivă up-to-date.

Realizarea unei lucrări de asemenea amploare (peste 500 de pagini), un veritabil tratat de diabetologie pediatrică, reprezintă cu certitudine un obiectiv dificil, accesibil doar unor personalităţi medicale de excepţie. Modul strălucit în care această lucrare a fost concepută, coordonată şi finalizată constituie expresia cea mai evidentă a asumării calităţilor profesionale, didactice şi umane ale Doamnei Conf. Dr. Ioana Micle.

Trebuie remarcată şi participarea la redactarea acestei valoroase lucrări a unor tineri medici din Clinica I Pediatrie UMF Timişoara, precum şi a Dr. Andrei Zamfirescu (Clinica de Pediatrie "Dr.V.Gomoiu" Bucureşti), Dr. Maria Mihaela Mihu (Clinica de Pediatrie "Marie Sklodowska Curie" Bucureşti) şi Dr. Ramona Nicolescu (medic rezident la Clinica de Pediatrie "Marie Sklodowska Curie" Bucureşti).

Sunt convins că această lucrare va fi receptată cu deosebit folos de toţi cei căror

li se adresează: studenţii facultăţilor de medicină, tinerii medici pediatri în formare post-universitară, practicieni pediatri de toate vârstele ca şi cadrele didactice din învăţământul de specialitate.

Odată ajunsă în "peisajul" librăriilor noastre şi în biblioteci, tratatul "Diabetologia pediatrică" elaborat de colectivul condus de Doamna Conf. Dr. Ioana Micle se va impune cu certitudine ca o lucrare de referinţă, exemplară, pentru nivelul ştiinţei medicale româneşti actuale.

Bucureşti, 10 mai 2000

Prof. Dr. Valeriu Popescu
- Membru al Academiei de Ştiinţe Medicale -

Prefață

La cumpăna dintre milenii, diabetul zaharat şi problemele sale cunosc o extindere alarmantă. Amenințarea pe care o reprezintă pentru umanitate nu mai poate fi ignorată nici de corpul medical, nici de responsabilii sociali.

Este drept că proporția cazuisticii la copil şi adolescent este relativ mică, prin comparație cu adulții. Este de asemenea adevărat că, în România, numărul copiilor şi adolescenților cu diabet zaharat este încă şi mai mic față de alte țări europene. Şi totuşi ultimele date epidemiologice arată o tendință clară de creştere a diabetului la vârste mici, inclusiv în țara noastră.

A ne preocupa de o îngrijire cât mai bună şi mai sistematizată a acestor pacienți este un lucru cât se poate de necesar. Spre cinstea lor colegii timişoreni au arătat de multă vreme o înțelegere profundă a acestui comandament şi au realizat lucruri pilduitoare.

Volumul *"Diabetologie pediatrică - teorie şi practică"*, pe care am plăcerea şi onoarea să îl prefațez, se înscrie în acest cadru generos. Este vorba de o lucrare amplă, bine echilibrată, în care experiența recunoscută şi apreciată a D-nei Conf. Dr. Ioana Micle şi a colegilor Domniei Sale se îmbină cu datele, ideile şi recomandările din literatura recentă. Este de asemenea o carte vie, care se citeşte cu real intere, fiindcă din paginile ei răzbat pasiunea şi dragostea de meserie a autorilor.

Ce-şi pot dori realizatorii unei cărți medicale? Nimic altceva decât ca lucrarea lor să fie de folos mai multor colegi, pe o perioadă cât mai îndelungată. Fie ca şi autorii menționați să aibă parte de această satisfacție.

Bucureşti, 27 mai 2000

Prof. Dr. Dan Cheța
- Membru al Academiei de Ştiințe Medicale -

Cuvânt înainte

Progresele tehnice realizate în ultimele decenii în domeniul diabetologiei au fost impresionante şi au vizat atât preparatele de insulină disponibile, cât şi mijloacele de injectare, posibilităţile de determinare la domiciliu a glicemiei, glico-cetonuriei, determinarea hemoglobinelor glicozilate, etc.

Progrese la fel de importante a suferit *concepţia terapeutică*: s-a renunţat la dozele fixe de insulină, la "glicozuria de siguranţă", la dieta rigidă, identică chiar de la o zi la alta. Aceasta a fost posibil prin educarea pacientului şi a familiei sale, oferindu-i noţiuni necesare pentru a putea adapta insulinoterapia şi alimentaţia la situaţiile apărute între două consultaţii. În acest fel, s-a redus numărul cetoacidozelor diabetice, a comelor hipoglicemice, a tulburărilor de creştere şi dezvoltare, a devenit posibilă integrarea normală socioprofesională a copilului şi adolescentului cu diabet.

Copilul nu este un "adult în miniatură" sau altfel spus, copilul cu diabet nu este un "diabetic mai mic", ci diabetul zaharat al copilului şi adolescentului reprezintă una din multele afecţiuni din patologia pediatrică.

Diabetul zaharat al copilului prezintă particularităţi legate de creştere şi dezvoltare, profil psihologic şi capacitate cognitivă, dependenţă de familie, interferenţă cu patologia specifică vârstei (bolile eruptive ale copilăriei, infecţii intercurente frecvente, exerciţiul fizic neprogramat şi intens etc.). Din fericire diabetologul pediatru nu este confruntat cu complicaţiile cronice ale diabetului în stadiul avansat (gangrena diabetică, insuficienţa renală, cardiomiopatia diabetică) şi nici cu interferenţa diabetului zaharat cu patologia vârstelor înaintate (HTA, HLP, "sindromul X", ş.a.).

Sarcina pediatrului diabetolog este de a asigura copilului cu diabet zaharat un echilibru glicemic, permiţând astfel o creştere şi o dezvoltare normală, dar şi o profilaxie eficientă a complicaţiilor cronice. Echilibrul glicemic "euglicemia", este însă mult mai greu de obţinut la copil şi adolescent decât la adult, tocmai prin particularităţile vârstei.

Din aceste motive, problemele pe care pediatrul diabetolog trebuie să le rezolve nu sunt mai uşoare decât ale diabetologului de adulţi, ci sunt *alte* probleme, întâlnite doar la această vârstă.

Pediatrul are un profil psihologic aparte, profil psihologic care l-a determinat să aleagă pediatria ca specialitate medicală, sau profil pe care l-a dobândit de-a lungul anilor, încercând să aline suferinţa micilor săi pacienţi. Din acest motiv pediatrul este mai apropiat de copii, de problemele lor, se apleacă cu mai multă disponibilitate, înţelegere şi răbdare ajutându-i să le rezolve.

Diabetologiei pediatrice i-au fost recunoscute particularităţile. Această recunoaştere a fost un drum lung şi anevoios, identic în majoritatea ţărilor, în momente istorice diferite.

În 1975 la Paris un grup de pediatri creează "International Study Group" care în 1993 devine "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD). Din acest grup a făcut parte şi H. Lestradet (Franţa), H. Loeb (Belgia), Z. Laron (Israel), B Weber (Germania). Aceleaşi personalităţi la care se adaugă S. Brink, H. Dorchy, se implică în 1993 în crearea, afirmarea şi recunoaşterea diabetologiei pediatrice la noi în ţară.

La primul curs postuniversitar naţional a participat H. Lestradet, personalitate marcantă a diabetologiei pediatrice europene şi entuziast şi perseverent în afirmarea particularităţilor diabetului la copil şi adolescent, în promovarea unei concepţii terapeutice în care pacientul şi familia sa, prin educaţie medicală au un rol important în tratamentul zilnic al diabetului.

Iată numai câteva aspecte importante care au condus la decizia de a scrie această monografie.

Cartea de faţă, reprezintă sinteza unei activităţi şi experienţe de peste două decenii, mereu îmbogăţită şi actualizată de noile date teoretice. Ea este rezultatul unei munci colective, motiv pentru care doresc să aduc mulţumiri tuturor celor care au făcut posibilă finalizarea ei.

Mulţumesc atât personalităţilor medicale care au acceptat să scrie capitolele de profil ale monografiei, colegilor pediatri din Bucureşti, colaboratorilor apropiaţi, dar şi tinerilor rezidenţi pediatri care s-au implicat şi au făcut posibilă apariţia acestei cărţi.

Mulţumiri deosebite doctorului Adrian Crăciun pentru munca migăloasă de tehnoredactare care a fost deosebit de dificilă având în vedere numărul mare de figuri pe care această monografie le conţine.

Mulţumesc tuturor pediatrilor care s-au angajat în tratarea copilului şi adolescentului cu diabet şi care au înţeles că diabetul este alături de astmul bronşic, boala diareică, glomerulonefrită ş.a. tot o boală a copilului.

Poate nu în ultimul rând, trebuie să mulţumesc diabetologilor internişti care au *recunoscut şi acceptat oficial crearea reţelei de diabetologie pediatrică*, punând pe primul loc interesul copilului şi adolescentului, recunoscând capacitatea pediatrilor de a se implica şi rezolva această problemă de patologie pediatrică.

Sper ca această monografie, prin abordarea teoretică şi practică a diabetului zaharat al copilului şi adolescentului, să aducă o modestă contribuţie la îmbunătăţirea asistenţei medicale a acestora.

Conf. Dr. Ioana Micle

CUPRINS

CAP. I : ISTORIA DIABETULUI ZAHARAT
Andrei Zamfirescu....1
Bibliografie....7
CAP. II: DIABETUL ZAHARAT-DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE
Elena Pop, Mihaela Avrămoiu....9
1. Definiţie....9
2. Clasificare....9
2.1. Diabetul zaharat tip 1....12
2.2. Diabetul zaharat de tip 2....12
2.3. Scăderea toleranţei la glucoză....14
Bibliografie....16
CAP. III: EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1
Ioana Micle, Otilia Mărginean....17
1. Introducere....17
2. Incidenţa....17
2.1. Diferenţe teritoriale....17
2.2. Tendinţa de creştere a incidenţei....20
2.3. Diferenţe sezoniere ale diabetului zaharat tip 1....21
2.4. Variaţii ale incidenţei în funcţie de vârstă şi sex....21
2.5. Variaţii ale incidenţei în funcţie de factori socioprofesionali....22
3. Prevalenţa....23
Bibliografie....23
CAP. IV: GENETICA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1
Olimpia Tudose, Maria Puiu, Dorina Stoicănescu....25
1. Dovezi pentru baza genetică a diabetului zaharat de tip 1....26
1.1. Heterogenitatea genetică a diabetului zaharat tip 1....28
2. Clasificarea diabetului zaharat....29
2.1. Defecte genetice ale celulelor β-pancreatice....29
3. Metode de studiu....30
3.1. Analiza asocierii bazată pe studii populaţionale....30
3.2. Analiza asocierii bazată pe studii familiale....30
3.3. Analiza linkage-ului....31
3.4. Analiza linkage-ului prin studiul perechilor de fraţi....31
4. Susceptibilitatea şi rezistenţa determinată genetic în diabetul zaharat tip 1....31
4.1. Susceptibilitatea Complexului Major de Histocompatibilitate....32
4.2. Complexul Major de Histocompatibilitate şi heterogenitatea clinică şi imunogenetică a diabetului zaharat de tip 1....36
4.3. Gene de protecţie din cadrul Complexului Major de Histocompatibilitate....37
4.4. Rolul mecanismului autoimun în determinismul diabetului zaharat tip 1....38

5. Susceptibilitatea şi rezistenţa conferite de gene non-CMH 38
6. Probleme ridicate de genetica bolilor complexe 42
Bibliografie 44
CAP. V: ETIOPATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT
Otilia Mărginean, Ioana Micle 47
1. Introducere 47
2. Factori genetici 47
3. Factori de mediu 48
3.1. Infecţiile virale 48
3.2. Factori alimentari 49
3.3. Factori materno-fetali 50
4. Factori imunologici 50
4.1. Argumente în favoarea mecanismului imun 51
4.2. Modificări imunologice în diabetul zaharat tip 1 54
4.3. Mecanismul patogenic de distrucţie al celulelor β-pancreatice 58
5. Concluzii 60
6. Aplicaţii practice 60
7. Aspecte diagnostice 60
Bibliografie 61
CAP. VI: DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 1 LA COPIL ŞI ADOLESCENT
Ioana Micle, Elena Pop 63
1. Diagnosticul clinic 64
1.1. Modalităţi de debut 65
2. Diagnosticul de laborator 66
2.1. Investigaţii obligatorii pentru stabilirea diagnosticului 66
2.2. Investigaţii utile pentru diagnosticul complicaţiilor şi monitorizarea terapeutică 68
2.3. Investigaţii neobligatorii pentru începerea tratamentului 68
3. Diagnosticul pozitiv 69
4. Diagnosticul diferenţial 69
4.1. Poliuria-polidipsia 70
4.2. Hiperglicemie şi glicozurie 70
4.3. Hipercetonemie-cetonurie 72
5. Evoluţia stadială a diabetului zaharat tip 1 73
5.1. Stadiul de prediabet 73
5.2. Stadiul de diabet clinic manifest 74
Bibliografie 76
CAP. VII: FORME RARE DE DIABET ZAHARAT
Elena Pop, Ioana Micle 79
1. Defecte genetice ale celulelor β-insulare 79
1.1. Diabetul de tip MODY 79
1.2. Defecte genetice la nivel mitocondrial 83
2. Anomalii ale genei insulinei 84

2.1. Leprechaunism 84
2.2. Sindromul Rabson-Mendelhall 84
3. Alte sindroame genetice rare în evoluţia cărora poate apare diabetul zaharat 85
3.1. Sindromul Klinefelter 85
3.2. Sindromul Turner 85
3.3. Trisomia 21 85
3.4. Sindromul Prader-Willi 85
3.5. Maladii neurodegenerative ereditare 85
4. Diabetul zaharat determinat de un proces lezional pancreatic difuz 86
4.1. Mucoviscidoza 86
4.2. Hemoglobinopatii şi hemosideroze 88
4.3. Cistinoza 89
4.4. Sindromul hemolitic-uremic 89
5. Diabetul zaharat în cadrul unor afecţiuni autoimune 89
5.1. Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto) 89
5.2. Maladia Addison (insuficienţa adrenală) 89
5.3. Sindromul deficienţelor multiple endocrine 89
6. Diabetul zaharat după administrarea unor medicamente 89
Bibliografie 90
CAP. VIII: TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT
Ioana Micle 93
1. Obiective 93
2. Mijloace de tratament 93
3. Strategii terapeutice 94
4. Echipa multidisciplinară 94
5. Mijloace de evaluare a controlului metabolic 95
6. Spitalizarea copilului şi adolescentului cu diabet zaharat tip 1 96
6.1. Prima spitalizare 96
6.2. Spitalizările ulterioare 97
Bibliografie 98
CAP. IX: INSULINOTERAPIA 99
I. Fiziologia insulinei
Maria Mihaela Mihu, Ramona Nicolescu 99
1. Structura, biosinteza şi stocajul insulinei 99
1.1. Insulina 99
1.2. Proinsulina 100
1.3. Peptidul C 100
1.4. Biosinteza insulinei 101
2. Secreţia de insulină 102
2.1. Secreţia bazală de insulină 102
2.2. Secreţia postprandială de insulină 103
3. Reglarea secreţiei de insulină 103
3.1. Factori nutritivi 103
3.2. Factori endocrini 104

3.3. Reglarea nervoasă 104
3.4. Medicamentele 105
3.5. Rezistența la insulină 105
4. Fiziopatologia secreției de insulină în diabetul zaharat tip 1 106
5. Mecanismele de acțiune ale insulinei 106
5.1. Receptorul de insulină 106
5.2. Rolurile insulinei în metabolismul intermediar 109
6. Degradarea insulinei 109
Bibliografie 110
II. Preparate de insulină
Ioana Micle 111
1. Prezentarea și clasificarea preparatelor de insulină 111
1.1. Clasificarea după origine 112
1.2. Clasificarea în funcție de concentrație 114
1.3. Clasificarea în funcție de durata de acțiune 114
2. Substanțe adăugate preparatelor de insulină 121
3. Păstrarea preparatelor de insulină 121
4. Preparate de insulină utilizate în insulinoterapia copilului și adolescentului cu diabet 122
5. Efectuarea injecției de insulină 123
5.1. Instrumente utilizate pentru administrarea insulinei 123
5.2. Locul de injectare al insulinei 124
5.3. Tehnica injecției de insulină 125
5.4. Absorbția și acțiunea insulinei după injectare 127
Bibliografie 131
III. Aspecte practice ale insulinoterapiei
Ioana Micle 134
1. Stabilirea dozei de insulină 134
2. Alegerea preparatului de insulină 137
3. Alegerea schemei de tratament 137
4. Tratamentul intensiv cu insulină (bazal prandial terapia) 138
4.1. Principiul schemei de tratament 138
4.2. Indicațiile 139
4.3. Avantajele 140
4.4. Dezavantajele 140
4.5. Condițiile necesare pentru alegerea BPT ca schemă de insulinoterapie 140
4.6. Stabilirea dozei de insulină 140
4.7. Autocontrolul glicemic 150
4.8. Rezumat al datelor importante pentru stabilirea BPT 151
5. Terapia convențională cu insulină 153
5.1. Principiul schemei de tratament 153
5.2. Indicațiile 153
5.3. Dezavantajele 154
5.4. Stabilirea dozei de insulină 154

5.5. Alegerea tipului de insulină 155
5.6. Scheme de terapie convenţională 155
6. Trecerea de la o schemă terapeutică la alta 159
6.1. Trecerea de la BPT la TC cu insulină 159
6.2. Trecerea de la TC la BPT 160
7. Insulinoterapia în debutul diabetului zaharat tip 1 162
7.1. Diabet zaharat cu manifestări minime 162
7.2. Debut cu cetoacidoză moderată 164
7.3. Debut cu cetoacidoză 166
8. Insulinoterapia în faza de remisiune 166
9. Insulinoterapia în cazul în care bolnavul trebuie să rămână "a jeun" ... 169
10. Aspecte particulare ale acţiunii insulinei 169
11. Fenomenul "dawn" şi fenomenul Somogy 171
12. Reacţii adverse ale insulinoterapiei 173
12.1. Alergia la insulină 173
12.2. Abcesele la locul injecţiei 173
12.3. Edemele postinsulinice 174
12.4. Rezistenţa la insulină 174
12.5. Lipodistrofia 174
Bibliografie 175
CAP. X: AUTOCONTROLUL ŞI ADAPTAREA DOZELOR DE INSULINĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP I LA COPIL ŞI ADOLESCENT
Ioana Micle, Elena Pop 181
1. Definiţia noţiunii 181
2. Instruirea copiilor în vederea efectuării autocontrolului 181
2.1. Pacientul supus prescripţiei medicale 181
2.2. Pacientul primeşte informaţii şi participă la supravegherea stării sale de sănătate 182
2.3. Pacientul stăpâneşte autocontrolul cotidian şi adaptarea la terapie 182
3. Autocontrolul urinar 183
3.1. Glicozuria 183
3.2. Cetonuria 185
3.3. Programul de testare al glicozuriei-cetonuriei 186
4. Autocontrolul glicemic 187
4.1. Profilul glicemic 189
4.2. Interpretarea glicemiei 189
5. Înregistrarea datelor autocontrolului 190
5.1. Carnetul de tratament 190
5.2. Înmagazinarea computerizată a datelor şi valorificarea rezultatelor autocontrolului 192
6. Adaptarea dozelor de insulină 196
6.1. Cum se adaptează dozele de insulină 196
6.2. Conduita practică de adaptare a dozelor de insulină 197

7. Ghid pentru adaptarea dozelor de insulină în funcție de schema de tratament utilizată 198
7.1. Schema cu injecții multiple de insulină-bazal prandial terapia (BPT) 198
7.2. Schema cu două injecții de insulină în amestec 200
7.3. Schema "convențională" cu trei injecții 203
Bibliografie 204
CAP. XI: CETOACIDOZA DIABETICĂ
Adrian Crăciun, Ioana Micle, Maria-Mihaela Mihu 207
1. Definiție 207
2. Etiopatogenie 207
3. Fiziopatologie 210
3.1. Hiperglicemia și consecințele ei 211
3.2. Acidoza și consecințele ei 214
4. Tabloul clinic 218
5. Tabloul biologic 218
6. Diagnostic pozitiv, stadializare 219
7. Diagnosticul diferențial 222
7.1. Diagnosticul diferențial al comei cetoacidozice cu come de alte etiologii 222
7.2. Diagnosticul diferențial al simptomelor de debut 222
7.3. Diagnosticul diferențial al sindromului poliurie-polidipsie 222
7.4. Diagnosticul diferențial al sindromului hiperglicemie-glicozurie 222
8. Managementul cetoacidozei diabetice 225
8.1. Obiectivele terapiei cetoacidozei diabetice 225
8.2. Principii generale de tratament 225
8.3. Scheme terapeutice 239
8.4. Tratamentul după reechilibrarea metabolică 250
9. Complicațiile cetoacidozei diabetice 250
9.1. Edemul cerebral acut 250
9.2. Hipoglicemia 252
9.3. Hipopotasemia 253
9.4. Insuficiența renală acută 253
9.5. Sindromul de aspirație 254
9.6. Acidoza hipercloremică 255
9.7. Edemele postinsulinice 255
10. Profilaxia cetoacidozei diabetice 255
10.1. La bolnavii cu diabet zaharat tip 1 cunoscuți 255
10.2. La bolnavii cu diabet zaharat tip 1 la debut 256
Bibliografie 258
CAP. XII: HIPOGLICEMIA COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1
Ioana Micle, Simona Turcu 261
1. Introducere 261
2. Definiție 261

3. Epidemiologie 262
4. Fiziopatologia hipoglicemiilor 263
4.1. Importanţa glucozei pentru metabolismul cerebral 263
4.2. Fiziologia echilibrului glicemic la nediabetici 264
4.3. Fiziopatologia hipoglicemiei în diabetul zaharat tip 1 266
5. Cauzele hipoglicemiilor 268
6. Factorii favorizanţi ai producerii hipoglicemiilor 270
7. Tabloul clinic al hipoglicemiilor 271
8. Clasificarea hipoglicemiilor 273
8.1. Hipoglicemia asimptomatică 274
8.2. Hipoglicemiile nocturne 276
9. Consecinţele neuropsihice ale hipoglicemiilor 277
10. Tratamentul hipoglicemiilor 277
10.1. Hipoglicemiile uşoare şi medii 278
10.2. Hipoglicemiile severe 279
11. Profilaxia hipoglicemiilor 281
11.1. Principiile generale 281
11.2. Profilaxia hipoglicemiilor nocturne 282
Bibliografie 283
CAP. XIII: ALIMENTAŢIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1
Monica Mărăzan, Erika Râza 285
1. Alimentaţia copilului şi adolescentului nediabetic 285
1.1. Principii generale 285
1.2. Alimentaţia copilului mic antepreşcolar 286
1.3. Alimentaţia copilului preşcolar 287
1.4. Alimentaţia şcolarului 287
1.5. Alimentaţia adolescentului 287
2. Alimentaţia copilului şi adolescentului cu diabet zaharat tip 1 287
2.1. Istoric 287
2.2. Obiective 289
2.3. Terminologie 289
2.4. Caracteristicile alimentaţiei 289
2.5. Educaţia dietetică 304
Bibliografie 309
CAP. XIV: EDUCAŢIA MEDICALĂ A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1
Ioana Micle, Monica Mărăzan 311
1. Definiţie 311
2. Scopul educaţiei medicale 311
3. Obiectivele educaţiei medicale 311
3.1. Obiectivul medical 312
3.2. Obiectivul psiho-social 312
3.3. Obiectivul economic 312
4. Particularităţile educaţiei medicale 312

4.1. Particularităţile legate de dezvoltare 312
4.2. Particularităţile legate de durata diabetului zaharat 313
4.3. Particularităţile legate de familie 314
5. Caracteristicile educaţiei medicale 314
6. Metodele pedagogice 314
7. Modalităţile educaţiei medicale 315
7.1. La debutul diabetului zaharat 315
7.2. La externare 315
7.3. La consultaţiile periodice 318
7.4. Spitalizarea programată 318
7.5. Spitalizările ocazionate de dezechilibre metabolice 318
7.6. Taberele educative 318
8. Conţinutul pedagogic al educaţiei 319
8.1. Vârsta copilului 319
8.2. Stadiul evolutiv al diabetului zaharat 321
9. Rezultatele educaţiei medicale 321
9.1. Evaluarea cunoştinţelor teoretice şi practice 321
9.2. Relaţia dintre educaţia medicală şi controlul metabolic 321
10. Eşecuri şi limite ale educaţiei 323
10.1. Falsificarea carnetului de tratament 323
10.2. Dificultăţile de cooperare cu pacientul 323
Bibliografie 324
CAP. XV: EFORTUL FIZIC LA COPILUL ŞI ADOLESCENTUL CU DIABET ZAHARAT TIP 1
Maria Mihaela Mihu 327
1. Introducere 327
2. Metabolismul energetic şi adaptarea la efort la copilul normal 328
2.1. Mobilizarea substraturilor energetice 328
2.2. Reglarea hormonală implicată în exerciţiul fizic 329
2.3. Rolul permisiv al insulinei 329
3. Adaptările metabolice în cursul exerciţiului fizic la copilul cu diabet zaharat tip 1 330
3.1. Mobilizarea substraturilor energetice 330
3.2. Importanţa impregnării insulinice asupra captării periferice de glucoză 330
3.3. Antrenamentul fizic 331
4. Atitudinea practică 332
4.1. Alimentaţia 333
4.2. Insulina 334
4.3. Tipul activităţii fizice 335
5. Caracteristicile exerciţiului fizic şi a atitudinilor practice în funcţie de vârsta copilului 336
5.1. La copilul sub 10-12 ani 336
5.2. La copilul peste 10-12 ani şi adolescent 337
Bibliografie 338

CAP. XVI: DISPENSARIZAREA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1 339
I. Managementul terapiei în ambulatoriu
Ioana Micle, Monica Mărăzan 339
1. Obiectivele terapiei în ambulatoriu 339
2. Echipa medicală ce urmăreşte copilul în ambulatoriu 339
3. Ritmul consultaţiilor 339
4. Protocolul unei consultaţii 340
4.1. Anamneza 340
4.2. Examenul clinic 340
4.3. Examinările paraclinice 341
4.4. Discutarea terapiei 342
4.5. Discutarea orientării profesionale 345
4.6. Discuţia cu psihologul 345
Bibliografie 346
II. Proteinele glicozilate în aprecierea controlului metabolic
Elena Pop 347
1. Hemoglobina glicozilată 347
1.1. Metode de determinare 349
1.2. Factori de eroare care interferează cu dozarea HbA_{1c} 349
1.3. Valori de referinţă 350
1.4. Utilitatea clinică a HbA_{1c} 350
2. Fructozamina 351
2.1. Indicaţii 351
Bibliografie 352
III. Dificultăţi în obţinerea unui bun control metabolic în tratamentul diabetului zaharat tip 1 la copil şi adolescent
Ioana Micle 353
1. Dificultăţile legate de diabet 353
1.1. Atitudinile extreme 353
1.2. Dificultăţi legate de tratament şi autocontrol 353
2. Dificultăţi legate de terenul particular al copilului 354
2.1. Factorul familial 354
2.2. Particularităţi legate de vârstă 355

IV. Creşterea şi dezvoltarea copiilor cu diabet zaharat tip 1
Ioana Micle, Simona Turcu 357
1. Creşterea normală în pediatrie 356
2. Insulina şi procesul de creştere 358
3. Modificări endocrine la copiii du diabet zaharat tip 1 358
3.1. Axul GH/IGF-I 358
3.2. Axul gonadotrop/gonade şi hormoni steroizi sexuali corticosurarenali 360
4. Creşterea şi dezvoltarea copiilor cu diabet zaharat tip 1 360
4.1. Talia 361

4.2. Greutatea 361
4.3. Pubertatea 361
Bibliografie 363
V. Zilele de boală ale copilului cu diabet
Ioana Micle 364
1. Principiile de tratament în timpul zilelor de boală 364
2. Indicații ale internării copilului cu diabet zaharat în cazul unei afecțiuni intercurente 366
Bibliografie 367
VI. Intervențiile chirurgicale ale copilului și adolescentului cu diabet
Monica Mărăzan 368
Bibliografie 369
VII. Diabetul zaharat instabil (Brittle diabetes)
Ioana Micle 370
1. Insulinoterapia incorectă 371
2. Alimentația 371
3. Exercițiul fizic 371
4. Absorbția neregulată (inconstantă) a insulinei injectate subcutanat, nereproductibilă de la o zi la alta 371
5. Educația specifică insuficientă 371
6. Anomalii ale contrareglării 372
7. Existența unei afecțiuni organice concomitente 372
8. Factori imunologici 372
9. Factori psihologici 372
Bibliografie 373
VIII. Integrarea socială și profesională a copilului și adolescentului cu diabet zaharat tip 1
Monica Mărăzan, Ioana Micle 374
1. Familia 374
2. Mediul școlar 374
2.1. Grădinița 374
2.2. Școala 375
3. Căminul-spital (centre rezidențiale) 376
3.1. Cauze sociale 376
3.2. Cauze psihologice 376
3.3. Cauze medicale 376
4. Vacanțele 377
4.1. Drumețiile, excursiile 377
4.2. Taberele medicale 377
5. Centrul medical pentru copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1 - Buziaș (Județul Timiș) 380
6. Activitatea sportivă 380
7. Permisul de conducere 381
8. Profesia 381

9. Căsătoria 382
10. Sarcina....382
Bibliografia....383
IX. Contracepţia la adolescentele diabetice
Brigitte Hrubaru 385
1. Contracepţia hormonală....385
1.1. Efectele metabolice ale contraceptivelor orale....385
1.2. Contracepţia la femeile diabetice....387
2. Dispozitivele intrauterine (DIU) 387
3. Contracepţia de barieră 388
4. Sterilizarea chirurgicală 389
Bibliografie 389
X. Strategia trecerii adolescenţilor cu diabet zaharat în reţeaua serviciului de diabetologie pentru adulţi
Gabriela Negrişanu....390
Bibliografie 392
CAP. XVII: PARTICULARITĂŢILE DIABETULUI ZAHARAT ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTĂ
Ioana Micle....393
1. Diabetul în primul an de viaţă 393
1.1. Diabetul în perioada de nou-născut 393
1.2. Diabetul zaharat la sugar 394
2. Diabetul zaharat la copilul mic şi preşcolar....395
2.1. Caracteristicile diabetului zaharat legate de vârsta de preşcolar ..395
2.2. Obiectivele şi scopurile tratamentului diabetului zaharat la preşcolari....398
2.3. Strategii terapeutice....399
3. Diabetul zaharat al adolescentului....401
3.1. Caracteristici ale pubertăţii ce influenţează evoluţia diabetului ...401
3.2. Caracteristicile diabetului legate de pubertate....402
Bibliografie 404
CAP. XVIII: MALADII AUTOIMUNE ASOCIATE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1
Otilia Mărginean, Ioana Micle....407
1. Afectarea metabolismului glucidic prin anticorpi antireceptor sau anticorpi antiinsulinici....409
1.1. Achantoza nigricans şi diabetul insulino-rezistent 409
1.2. Hipoglicemia datorată anticorpilor insulinomimetici 410
1.3. Hipoglicemia autoimună 410
1.4. Autoimunitatea asupra celulelor β-pancreatice 410
2. Poliendocrinopatii autoimune....411
2.1. Clasificare 411
2.2. Modificările histologice 412
2.3. Mecanismul patogenic de producere al PEA....412

2.4. Poliendocrinopatii de tip 1 - Sindromul Blizzard 413
2.5. Poliendocrinopatii de tip II 413
2.6. Poliendocrinopatii de tip III 415
3. Asocierea diabetului zaharat tip I cu boli autoimune non-endocrine 420
3.1. Boala celiacă sau enteropatia gluten-sensibilă 420
3.2. Gastrita atrofică 421
Bibliografie *422*
CAP. XIX: ASPECTE PSIHOLOGICE ŞI PSIHOPATOLOGICE ALE COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1
Tiberiu Mircea, Daniela Bacoş 425
1. Impactul psihic al diabetului asupra copilului 425
2. Impactul psihic al diabetului zaharat asupra părinţilor 426
3. Rolul psihologului/psihopediatrului 427
4. Acceptarea bolii 428
5. Probleme psihologice la copiii cu diabet zaharat tip 1 pe grupe de vârstă 429
5.1. Copiii mici şi preşcolarii 429
5.2. Copiii şcolari (7-12 ani) 429
5.3. Puberii şi adolescenţii (12-18 ani) 430
6. Transferul responsabilităţii bolii de la părinţi la copii 432
7. Tulburări psihice la copiii şi adolescenţii cu diabet zaharat 435
7.1. Diminuarea performanţelor cognitive 435
7.2. Tulburări de comportament 435
7.3. Abuzul copilului şi neglijarea 436
7.4. Tulburări afective 436
7.5. Tulburări ale instinctului alimentar 437
8. Principii psihoterapeutice 438
9. Sfaturi practice 439
Bibliografie 441
CAP. XX: PROGNOSTICUL ŞI COMPLICAŢIILE DIABETULUI ZAHARAT
Ioan Sabău, Monica Mărăzan 443
1. Istoric 443
2. Clasificarea complicaţiilor 443
3. Complicaţii nutriţionale 444
3.1. Sindromul Nobecourt 444
3.2. Sindromul Mauriac 444
4. Complicaţii metabolice 445
5. Complicaţii cronice degenerative ale diabetului zaharat tip 1 446
5.1. Microangiopatia diabetică 446
5.2. Macroangiopatia diabetică 463
5.3. Limitarea mişcărilor articulare 463
5.4. Necrobioza lipoidică 464
Bibliografie 465
CAP. XXI: PREVENIREA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1
Maria-Mihaela Mihu, Ramona Nicolescu 469

1. Predicţia bolii 469
1.1. Predicţia genetică 469
1.2. Predicţia imunologică 470
1.3. Predicţia metabolică 472
2. Prevenţia bolii 472
2.1. Prevenţia genetică 472
2.2. Prevenţia pre-autoimunităţii 472
2.3. Prevenţia post-autoimunităţii 473
2.4. Pacienţii nou diagnosticaţi. Prevenţia distrucţiei ulterioare a celulelor β-pancreatice 474
2.5. Transplantul de pancreas 476
Bibliografie 477
CAP. XXII: PROGRESE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1
Alina Ovidiu, Ioana Micle 479
1. Progrese ale insulinoterapiei 479
1.1. Pompele de insulină 479
1.2. Alte modalităţi de insulinoterapie 481
1.3. Peptidele, compuşi de terapie adiţională în diabetul zaharat tip 1 483
2. Substituţia pancreasului 485
2.1. Transplantul de pancreas 485
2.2. Grefa de insule Langerhans 487
2.3. Pancreasul artificial 488
3. Alte progrese terapeutice 489
3.1. Determinarea non-invazivă a glicemiei 498
3.2. Administrarea glucagonului pe cale nazală 490
Bibliografie 491
ANEXE 493
Index alfabetic 539

CAPITOLUL I

ISTORIA DIABETULUI ZAHARAT

ANDREI ZAMFIRESCU

Istoria medicinei ne prezintă spiritul de observaţie, curiozitatea şi dorinţa de înţelegere a celor care au încercat ca prin diferite metode să aline suferinţele semenilor; rezultatele obţinute în trecut nu puteau fi transmise decât unui număr limitat de persoane dintr-o anumită regiune; experienţa dobândită a fost consemnată în documente şi a fost folosită de noile generaţii.

Istoria diabetului zaharat nu face excepţie în acest sens. Să încercăm *să nu facem* abstracţie de ceea ce se ştie în prezent şi să ne imaginăm observaţiile unui "medic" într-o societate bine structurată, ajunsă la un nivel de civilizaţie în care apăruse deja îngrijirea sistematică a celor bolnavi.

Putem presupune că ceea ce a impresionat mai mult era în special simptomatologia diabetului zaharat insulinodependent (diabetul zaharat de tip I), pentru că probabil diabetul zaharat insulinoindependent (diabetul zaharat de tip II) era mai rar întâlnit (speranţa de viaţă fiind situată în jurul vârstei de 40-50 ani, iar glucidele concentrate nu aveau o pondere mare în alimentaţie). Simptome ca polidipsia, poliuria, polifagia, asociată cu scădere în greutate si evoluţie către comă erau cele care atrăgeau atenţia. Evoluţia naturala a bolii fiind rapidă nu era suficient timp pentru a încerca eficacitatea unui tratament (un pacient cu diabet zaharat de tip 2 avea simptome asemănătoare, dar fără evoluţie rapidă către comă şi se nota creştere în greutate - diabetul "gras").

Documentele care susţin acest punct de vedere, ce au o vechime de peste 3.500 de ani sunt descoperite în Egipt (papirusul Ebers), în Asia (textul în sanscrita Sushurta Samhita cu descrierea bolii sub numele de "madu mehe" - urina de miere, tratatul clasic de medicină chineză Mei Jing Su Wen), dar şi în Europa în urmă cu aproximativ 2.000 de ani (Aulus Cornelius Celsius - in secolul I înainte de Christos care utilizează termenul de *"nimia profusio urinae"* şi Aretaeus din Cappadochia). Acesta din urmă foloseşte, pentru că simptomul care impresiona cel mai mult era poliuria, termenul de *diabet* (a trece prin) (apare menţionat pentru prima oară la Demetrios, medic grec în sec. III înainte de Christos) - sau *siphon* în latină - în ideea că apa ingerată este eliminată rapid (contemporan cu Aretaeus este Rufus din Efes la care se găseşte termenul de "diaree urinară").

Următorul pas, după observarea simptomelor, este făcut de Galen (în secolul II după Christos), care, în dorinţa de a explica mecanismele bolii afirmă că diabetul

este o boală a rinichilor, ideea fiind preluată şi de Avicenna după circa 1000 de ani, care mai observă că la bolnavii cu diabet apare un reziduu urinar asemănător mierii.

Acestea sunt informaţiile dinainte de secolul al XVI-lea care au ajuns până în zilele noastre, ele fiind descoperite şi cercetate în amănunţime. Probabil că şi alţi medici au reuşit să facă aceleaşi observaţii, să-şi pună aceleaşi întrebări, poate că au ajuns să înţeleagă mai bine diabetul zaharat, chiar să încerce să îl trateze, dar din anumite motive informaţia s-a pierdut, s-a distrus sau nu a putut circula.

Informaţia începe să circule mai bine începând cu secolul al XVI-lea şi Paracelsus (medic elveţian) este cel care priveşte diabetul ca o "maladie generală", care ar fi determinată de un factor sanguin. Medicul englez Thomas Willis, gustă urina unui pacient cu diabet si constată că este dulce *('quasi melle aut saccharo imbuta, mire dulescebat"),* făcând deosebirea între diabetul zaharat (*diabetes mellitus* - pe care l-a numit şi *diabetes anglicanus*) şi diabetul insipid. Alte simptome importante ale bolii sunt descrise de Jaeger (retinita diabetică), Petters (mirosul de acetonă al urinei), Kussmaul (halena acetonemica şi respiraţia acidotică), Kimmelstiel si Wilson (glomerulopatia nodulară diabetică).

În ceea ce priveşte tentativele pentru tratarea bolii, John Rollo, medic scoţian, indică un regim fără vegetale (acestea fiind responsabile, după părerea sa, de formarea zahărului în stomac), ca şi Apolinnaire Bouchardat care recomandă dieta hipocalorică la pacienţii care aveau diabet zaharat de tip II şi care aveau ulterior o îmbunătăţire a bolii.

Momentul cel mai important în istoria diabetului este reprezentat de cercetările experimentale din 1889 ale lui Oscar Minkowski şi Joseph von Mering; extirparea pancreasului unui câine determină apariţia semnelor descrise în diabetul zaharat (anterior, Johann Conrad Brunner - în secolul XVII - a făcut aceeaşi observaţie, dar fără să afirme că diabetul este o boala a pancreasului; un alt medic care a notat modificările pancreasului la un pacient cu diabet este Thomas Cawley - în sec. XVIII - dar el nu ia în considerare acest fapt, fiind conviins că diabetul zaharat este consecinţa unei afectări renale şi nu pancreatice; Etienne Lancereaux - 1877- descria "diabetul pancreatic" - diabetul slab al tânărului).

Cu demonstrarea experimentală menţionată se stabilea mecanismul de apariţie a diabetului zaharat insulinodependent (pentru ca mai târziu să se constate, că în

Fig. 1.1. Joseph von Mering (1849-1908) şi Oscar Minkowski (1858-1931)

diabetul de tip II nu este vorba de o lipsă de secreţie a insulinei).

Se intensifică cercetările histologice ale pancreasului. Deja Paul Langerhans descrisese în 1869 grupuri de celule care nu au funcţie exocrină. Eugene Opie pune în discuţia secreţia endocrină a acestor insule, pe care Laguesse le denumise insulele Langerhans; s-a observat că ele suferă un proces de degenerare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. În 1910, Jan de Meyer propune deja numele de *insulină* pentru substanţa secretată de aceste celule. Lane şi Bensley delimitează cele două tipuri de celule insulare (în 1907), Homan fiind cel care descoperă că celulele beta secretă un hormon (denumit tot insulină de către Sir Edward Sharpey-Schafer, în 1916).

Fig. 1.2. Paul Langerhans (1847-1888)

Fig. 1.3. Nicolae Paulescu (1869-1931)

Ultima etapă în istoria diabetului, în care ne aflăm şi în prezent, este tratamentul diabetului, atât în ceea ce priveşte diabetul zaharat de tip I cât şi cel de tip II.

Zülzer în 1914 încearcă să trateze coma diabetică cu extras pancreatic, dar preparatul nefiind bine purificat a determinat reacţii adverse importante, ceea ce a dus la oprirea altor încercari. În Franţa, Gardin, Gley, Achard, Binet cercetează şi ei tratamentul cu extras de pancreas la câinii pancreatectomizaţi dar şi la pacienţii cu diabet. La New York, Scott şi Kleiner nu reuşesc să-l convingă pe Allen (care era adeptul regimului de înfometare, eficient la pacienţii cu diabet de tip 2, dar total insuficient la pacienţii cu diabet de tip 1) de eficacitatea extrasului de pancreas.

Meritul pentru tratamentul medical ştiinţific şi riguros în diabetul de tip 1 îi revine lui Nicolae Paulescu, medic român, care a încercat şi a reuşit, în 1916, ca prin administrarea intravenoasă a unui extras apos de pancreas unui câine pancreatectomizat să suprime temporar simptomele diabetului. Paulescu publica experienţele sale, denumind substanţa folosită în tratament "pancreina". În 21 August 1921 este publicat articolul "Cercetări asupra rolului pancreasului în stimularea nutritivă" în Archives de Physiologie, revistă de bază a epocii, iar în 10 aprilie 1922, Nicolae Paulescu obţine brevetul de invenţie pentru "Pancreina şi procedeul de fabricaţie".

Din cauza unei insuficienţe renale cronice, Nicolae Paulescu nu poate participa la congresele internaţionale, deşi este invitat insistent şi astfel este "uitat". O altă explicaţie ar fi

şi traducerea greşită din franceză în engleza: printr-o eroare s-a tradus că pancreina nu ar avea nici un efect la câinii pancreatectomizaţi.

Profesorul MacLeod reia, în Canada, ideea tratării cu extract de pancreas a pacienţilor cu comă diabetică; Frederick Grant.Banting şi Charles Best urmează pas cu pas cercetările profesorului Paulescu, după data de 21 septembrie 1921; MacLeod se grăbea să înceapă terapia la pacienţii cu diabet.

Primul pacient tratat este Leonard Thompson, cu un preparat obţinut în laboratoarele Lilly de către James Collip, şi după 12 zile se notează dispariţia glicozuriei.

La 3 mai 1922, MacLeod îşi prezintă concluziile la Washington, fiind ovaţionat îndelung de comunitatea medicală. MacLeod şi Banting primesc în 1923 premiul Nobel, nerecunoscând în nici un fel prioritatea profesorului Nicolae Paulescu în ceea ce priveşte tratamentul diabetului cu insulină.

Ceea ce a urmat până în zilele noastre reprezintă căutarea metodelor perfecţionate pentru izolarea, purificarea, stabilirea structurii insulinei, a mecanismelor intime de acţiune asupra celulelor, metabolismului precum şi pentru structurarea programului terapeutic.

Astfel, după ce Collip a purificat extractul pancreatic, se pune la punct tehnica "punctului izoelectric" prin care se produc mari cantităţi de insulină din pancreas de porc, vită; Jacob Abel realizează cristalizare insulinei, iar Hagedorn prepară insulina cu acţiune prelungită (prin asociere cu protamina). Sanger descrie secvenţa aminoacizilor care compun insulina (primind premiul Nobel în 1958). Structura spaţială a insulinei este pusă în evidenţă de Dorothy Hodgkin (1969). Donald Steiner descoperă proinsulina (1965), iar Ronald Kalm, Jeffrey Flier, Leonard Jarret şi Barry Posner descoperă receptorul celular al insulinei. Gianfranco Bottazzo este cel care descrie

Fig. 1.4. Frederick Grant Banting (1891-1941), dreapta şi Charles H. Best (1899-1978), stânga

Fig. 1.5. Elliot Proctor Joslin (1869-1962)

prezența în ser a anticorpilor antiinsulari pentru ca Ullrich și Rutter să cloneze gena insulinei (în 1977). Firmele Lilly și Novo obțin insulina umană prin tehnica recombinării, respectiv prin conversia enzimatică a insulinei de porc în 1982.

În stabilirea programului terapeutic, ceea ce a intrigat a fost lipsa eficacității insulinei la pacienții cu diabet de tip 2. Răspunsul la această întrebare a venit odată cu descoperirea modalității de dozare a insulinei (Rosalyn Yalow și Solomon Berson care pun la punct în 1950 dozarea radioimunologică), observându-se că în diabetul de tip 2 există o cantitate normală, uneori crescută de insulină.

Fig. 1.6. Karl Stolte (1880-1951)

Terapia cu insulină în diabetul zaharat tip I a cunoscut o evoluție continuă; Elliot Proctor Joslin a recomandat, încă din 1924, o schemă de schimbare a locului injecțiilor subcutanate cu insulină; în același timp recomanda mai multe injecții de insulină pe zi, înainte de masă cu controlul glicozuriei, existând posibilitatea modificării dozelor în funcție de rezultat. De asemenea, Joslin îi învață pe pacienții săi cum să își modifice aportul alimentar și importanța exercițiilor fizice.

Karl Stolte, pediatru german, recomanda și el, la sfârșitul anilor '20 terapia flexibilă cu insulină. Principiile acestui tratament au fost reluate în anii '80.

Fig. 1.7. Henry Lestradet

Deși Joslin și Stolte au intuit tratamentul eficient al diabetului, zaharat de tip I, a existat o perioadă îndelungată în care tratamentul pacienților a fost foarte rigid – doze fixe de insulină, alimentație strictă și monotonă (mulți diabetologi fiind împotriva administrării preprandiale a insulinei precum și a unei diete "aproape normale", neexistând ideea, autocontrolului pe care fiecare pacient l-ar putea realiza).

Profesorul Henry Lestradet stabilește în anii '50 schema de tratament a cetoacidozei diabetice, reluând ideea importanței educației pacienților cu diabet în ceea ce privește autocontrolul metabolic.

Comunitatea medicală internațională a înțeles că doar printr-o colaborare permanentă se pot obține progrese în tratamentul bolii. Astfel a functionat "Grupul Internațional de studiu al diabetului la copil și adolescent" (IGSP) care a avut printre membrii fondatori pe profesorul Henri Lestradet, acesta fiind și primul președinte (între 1975-1981); în 1993, IGSD s-a transformat în "Societatea Internationala pentru diabetul copilului și adolescentului" (ISPAD). În 1993, în insula Kos, locul de

naştere al lui Hippocrate, s-au stabilit obiectivele pentru ca pacienţii cu diabet iusulinodependent să beneficieze de un tratament eficace şi prin care complicaţiile bolii să fie diminuate în mare măsură (anexa 1); se decidea punerea în practică a declaraţiei de la St. Vincent din 1989.

Au fost efectuate două studii multicentrice în Statele Unite ale Americii (DCCT - Diabetes Control and Complications Trial) şi în Europa (EURODIAB) care au evidenţiat importanţa tratamentului intensiv cu insulină, a educaţiei şi autocontrolului în prevenirea complicaţiilor redutabile ale diabetului.

În ţara noastră, preocuparea pentru diabet a fost continuată după descoperirile profesorului Nicolae Paulescu de profesorul Pavel prin înfiinţarea în Bucureşti a "Centrului antidiabetic" (1942). Elevii profesorului Pavel au înfiinţat centre de diabet în alte oraşe ale ţării (Timişoara – Gh. Băcanu, Craiova – V. Sfîrleză, Iaşi – Gh. Creţeanu, Cluj – V. Gligore, Sibiu – N. Hoznan). Din 1973 se organizează anual Congrese Naţionale de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice.

Preocuparea pediatrilor pentru tratarea copiilor şi adolescenţilor cu diabet s-a "izbit" de reticenţa diabetologilor care tratează adulţii (situatia a fost similara în toate ţările în care în prezent pediatrii sunt cei care tratează boala la copil). S-a reuşit ca în centrele universitare să se dezvolte o reţea a medicilor pediatri care să preia copiii cu diabet, pentru ca şi ţara noastră să ajungă la standardele din ţările occidentale. De asemenea, din 1994 s-au organizat Simpozioane internaţionale având în centrul preocupărilor diabetul copilului şi adolescentului, unde au fost invitaţi cei mai importanţispecialişti din lume.

Există în ţara noastră mai multe asociaţii ale familiilor copiilor cu diabet zaharat de tip I, încercându-se şi pe această cale rezolvarea problemelor materiale importante, necesare pentru un tratament şi control eficace al bolii.

În evoluţia istorică a tratamentului copiilor şi adolescenţilor cu diabet s-a observat că de foarte mare ajutor, pe lângă tratamentul cu insulină (în diferite scheme) sunt sfaturile şi experienţa asistentelor medicale, a psihologilor, colaborarea cu familia copilului. Obiectivul final este ca prin această muncă în echipă copilul să poată să-şi înţeleagă afecţiunea, să priceapă motivul pentru care trebuie să fie tratat sistematic; scopul tuturor eforturilor sale, ale familiei şi ale echipei în general este ca viaţa copilului să nu difere de cea a unei persoane normale. Aceasta se poate realiza numai printr-un autocontrol al bolii şi prin evitarea sau întârzierea cât mai mult posibilă a complicaţiilor de temut ale bolii.

Un factor important în educaţia acestor copii este reprezentat de "taberele de vară"; prima tabără de acest gen a avut loc în Franţa, la iniţiativa profesorului Henri Lestradet care a afirmat că în cele 6 săptămâni a înţeles, în plan practic, ce reprezintă cu adevărat diabetul copilului. Experienţa acestor tabere există şi în ţara noastră, încă din anul 1980 prin entuziasmul medicilor pediatri din Timişoara (în 1994, cu ocazia vizitei în ţara noastră, profesorul Lestradet a apreciat acest aspect). În tabără se reunesc copiii şi adolescenţii cu diabet din mai multe regiuni. Copiii sunt lăsaţi să se implice în tratarea bolii, sub supravegherea medicală şi a psihologilor, într-un mediu în care dispare stress-ul familial. Sentimentul de siguranţă resimţit de majoritatea copiilor este benefic. După încheierea "taberei", comportamentul deprins în această "vacanţă", este continuat (cu convingerea astfel câştigată) la domiciliu de

către fiecare copil în parte.

Bibliografie

Banting FG, Best CH - The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med, 1922, 7, 252.

Gardin Ch - Contribution a la recherche d'une secretion interne du pancreas qui serait regulatrice du sucre et aurait une action antidiabe'tique. These, Paris, 1923.

Hurter F - Geschichte der Diabetestherapie bei Kindern und Jugendlichen. In Hurter F (ed) Diabetes bei Kinder und Jugendlichen, kap 9, p 185-199, Springer-Verlag,Berlin,1997.

Ionescu-Tirgoviste C - Scurte considerații istorice. În: Ionescu- Tirgoviste C (ed) Diabetologie modernă, p. , Editura Tehnică, Bucureşti, 1997.

Lestradet H - L'insuline. Decouverte, structure, physiologie et utilisation therapeutique. Arch Fr Pediatr,1979,29, 911-924,

Micle loana, Sabău I, Nedici Monica şi colab. - Utilitatea taberei de vară pentru copiii diabetici în tratamentul diabetului insulinodependent. Pediatria, 1993, XLII, 4, 69-77.

Paulescu N.- Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive Arch lnternation Psysiol (Paris), 1921, 17, 85-109.

CAPITOLUL II

DIABETUL ZAHARAT, DEFINIŢIE CLASIFICARE

ELENA POP, MIHAELA AVRĂMOIU

1. Definiţie

Diabetul zaharat (DZ), este un sindrom* heterogen genetic, etiopatogenic şi clinic, datorat unui deficit absolut sau relativ de insulină.

Acest deficit insulinic determină o incapacitate a celulei de a utiliza glucoza ca sursă de energie şi ca urmare, se produc:

- hiperglicemie cu glicozurie;
- utilizarea de către celulă a celorlalte substraturi energetice (proteine, lipide);
- perturbări hidroelectrolitice, secundare hiperosmolarităţii serice şi diurezei osmotice.

2. Clasificare

O clasificare care să fie acceptată atât de cercetători cât şi de clinicieni este încă un deziderat. O astfel de clasificare ar trebui să păstreze "de la început şi până la sfârşit aceleaşi criterii, să poată încadra şi utiliza toate caracteristicile sindromului diabetic, şi să corespundă atât nevoilor doctrinare ale fiziopatologilor cât şi nevoilor practice ale clinicienilor". Această dificultate rezultă din faptul că boala diabetică nu este de fapt o boală ci un sindrom, caracterizat prin :

- semne clinice (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală, ..);
- semne biologice (hiperglicemie, glicozurie, cetonurie ş.a.), ce poate
- apare în boli total diferite.

De-a lungul timpului, neconcordanţele de opinii între diferiţi autori din ţări diferite şi chiar din aceeaşi ţară în ce priveşte criteriile de diagnostic, au dat naştere la situaţii confuze în diagnosticul precoce al DZ, obligând specialiştii diabetologi din întreaga lume să ajungă la un consens în adoptarea unor criterii standard pentru diagnosticul şi clasificarea DZ.

* Sindrom (grecescul syndrome = care merg împreună). Asociere de semne şi simptome ce alcătuiesc împreună un tablou morbid caracteristic, dar care apare în mai multe boli. În aceste boli în care este prezent sindromul diabetic apare o modificare a metabolismului glucidic care poate evolua spre DZ.

În 1980, apare prima clasificare a diabetului zaharat care introduce noţiunea de scădere a toleranţei la glucoză. Această noţiune defineşte situaţia biochimică de limită între normal şi patologic.

În 1985, OMS propune o nouă clasificare diferită de prima mai mult prin terminologie, şi introducerea unei noi categorii de DZ – cel de malnutriţie.

Din considerente terapeutice, termenii de DZ tip I şi II au fost înlocuiţi în această nouă clasificare cu termeni ca DID şi DNID. Tot în această clasificare sunt redate criteriile de depistare a persoanelor cu risc pentru DID şi DNID în populaţiile de tip caucazian din care facem parte şi noi (Tabelul 2.1.)

Tabelul 2.1. Criteriile de depistare a persoanelor cu risc crescut pentru DZ

A. Risc crescut pentru DID
- Predispoziţie genetică: fraţi, surori, gemeni cu DID, mai ales cei cu HLA identic;
- Prezenţa anticorpilor anti celule insulare pancreatice;
- Răspuns insulinic scăzut la glucoza administrată i.v;
- Microsomia fetală (risc pentru apariţia DZ în copilărie sau la vârstă tânără);
- Menarha întârziată.

B. Risc crescut pentru DNID
- Rude de gradul I cu DNID;
- Excesul ponderal;
- Macrosomia fetală (risc pentru mamă);
- Creşterea tranzitorie a glicemiei în diferite circumstanţe (sarcină, contraceptive orale estroprogestative, tratament corticoid, diuretic, stres infecţios, fizic, psihic).

Nu toţi specialiştii în domeniu au fost de acord cu această nouă clasificare ca şi cu prima de altfel, iar mulţi dintre ei folosesc concomitent ambele terminologii: tip I (DID) şi tip II (DNID).

Ultima clasificare (1998), reprezintă punctul de vedere oficial al OMS şi IDF referitor la noua sistematizare a DZ, şi cuprinde tipurile etiologice ale DZ (Tabelul 2.2.).

Tabelul 2.2. Clasificarea etiologică a DZ (1998)

Tipul de DZ	Caracteristici
DZ tip 1	Distrucţia celulelor β, conduc la deficit absolut de insulină: • subtipul autoimun; • subtipul idiopatic.
DZ tip 2	Deficit relativ de insulină produs prin scăderea capacităţii secretorii β insulare sau insulinorezistenţă

Tipuri specifice produse prin	
Defecte ale funcţionării cel β	
MODY 1	• defect al factorului nuclear hepatocitar (HNF) -1α
	• anomalii ale cromozomului 12
MODY 2	• interesarea cromozomului 20
	• defect al HNF - 4 a
MODY 3	• defect al genei responsabile de secreţia glucochinazei
ş.a.	• anomalii ale cromozomului 7
Defecte genetice ale actiunii insulinei	• Tipul A de rezistenţă la insulină
	• Leprechaunismul
	• Sindromul Rabson-Mendenhall
	• Altele
Boli ale pancreasului exocrin	• Mucoviscidoza
	• Hemocromotoza pancreatică
	• Neoplazii
	• Pancreatita
	• Traumatismul pancreatic
	• Altele
Endocrinopatii	• Acromegalia
	• Sindromul Cushing
	• Hipertiroidismul
	• Feocromocitomul
	• Altele
Infecţii	• Rubeola congenitală
	• Cytomegaloviroza
	• Sindromul hemolitic-uremic
	• Altele
DZ indus de droguri	• Pentamidine
	• Acidul nicotinic
	• Glucocorticoizii
	• Hormonul tiroidian
	• Diazoxidul
	• Agoniştii β adrenergici
	• Thiazidele
Alte sindroame genetice care pot asocia DZ	• Sindromul Down
	• Sindromul Klinefelter
	• Sindromul Turner
	• Sindromul Wolfram
	• Sindromul Lawrence-Moon-Biedel
	• Sindromul Prader - Wili
	• Porfiria
	• Coreea Hungtinton
	• Altele
DZ gestaţional	
DZ al nou-născutului	• tranzitoriu sau recurent
	• tranzitoriu – recurenţă după 7 – 20 ani
	• permanent

2.1. Diabetul zaharat tip 1

Această entitate se caracterizează printr-o insulinopenie severă şi dependenţa de aportul exogen de insulină, necesar prevenirii cetoacidozei şi chiar supaviețuirii pacientului. Pentru aceste considerente, DZ tip 1 se mai numeşte şi diabet zaharat insulino-dependent (DID).

Morfologic, DZ tip 1 este caracterizat prin distrucţia celulelor β pancreatice, mediată prin mecanism imun.

Acest tip de DZ, se distinge clar prin:

- asocierea cu unele antigene de histocompatibilitate (HLA);
- prezenţa anticorpilor circulanţi faţă de citoplasma şi componentele de suprafaţă a celulelor β pancreatice;
- prezenţa anticorpilor circulanţi faţă de insulină, în absenţa expunerii anterioare la injecţii cu insulină exogenă;
- anticorpi faţă de decarboxilaza acidului glutamic (GAD), enzimă care converteşte acidul glutamic la acidul λ aminobutiric (GABA), găsită în cantitate mare în inervaţia insulelor pancreatice;
- anticorpi faţă de alte componente insulare, cum ar fi tirozin - fosfataza (IA –2, IA – 2B);
- infiltraţia limfocitară a insulelor pancreatice, precoce, chiar din debutul bolii;
- asocierea cu alte boli autoimune.

La unii pacienţi cu DZ tip 1 aparent, evidenţierea autoimunităţii lipseşte, şi din această cauză distrucţia celulelor β pancreatice rămâne necunoscută. Această formă este diferită de cele în care cauza distrucţiei celulelor β pancreatice se cunoaşte (droguri, virusuri, defecte genetice mitocondriale, radiaţii ionizante ale abdomenului, pancreatectomii). Aceste forme pot prezenta cetoacidoză, dar au perioade de remisiune mult mai lungi, deficit insulinic variabil, aspecte întâlnite mai degrabă în tipul 2 de DZ.

2.2. Diabetul zaharat de tip 2

Diabetul zaharat tip 2 este cea mai comună formă de diabet în populaţia generală. Debutul se face cel mai adesea după 40 de ani, cu o prevalenţă mare printre indivizii obezi şi sedentari. Pacienţii cu DZ tip 2, au o rezistenţă crescută la insulină şi un grad variabil de deficit insulinic.

În acest tip de DZ, nu apare distrucţie pancreatică autoimună. Deficienţa de insulină este rareori absolută, astfel că pacienţii cu DZ tip 2 nu necesită aport insulinic exogen pentru supravieţuire.

Diabetul zaharat tip 2 apare mult mai frecvent la unele grupuri etnice şi rasiale cum ar fi locuitorii insulelor din Pacific, indienii Pima şi populaţia de culoare din SUA.

Există o puternică componentă genetică, mai puternică decât pentru DZ tip 1. Spre exemplu, procentul de apariţie la gemenii monozigoţi este de 100% pentru DZ tip 2, şi numai de 30 – 50 % pentru DZ tip 1. Până în prezent, cercetările de genetică

moleculară au demonstrat implicarea în determinismului DZ tip 2 a genei ce reglează sinteza glucochinazei, factorului nuclear hepatocitar (HNF) 1α şi 4α, transportorului glucozei GLUT – 2, a sintezei de glicogen, a receptorilor insulinici, şi posibilitatea implicării apolipoproteinei C- III. Totuşi, baza genetică a DZ tip 2 este complexă şi incomplet definită.

Există anumite semne şi simptome clinice ce pot constitui markeri pentru apariţia DZ tip 2. Astfel acantozis nigricans, hirsutismul asociat cu sindromul ovarului polichistic, sunt frecvent asociate la copil cu rezistenţa la insulină, putând anunţa apariţia unui DZ tip 2 în timp.

Diabetul zaharat tip 2 este într-o creştere dramatică printre copiii şi mai ales adolescenţii din SUA. Studii statistice au arătat că incidenţa tipului 2 de DZ printre copiii diagnosticaţi cu DZ, a crescut de la 4% înainte de 1992 la 16% după 1994. În populaţia generală (printre adolescenţi), incidenţa DZ tip 2, a crescut de 10 ori: de la 0,7 la 7,2/100000/an (într-un studiu efectuat în teritoriul metropolitan).

Creşterea incidenţei DZ tip 2 printre copii şi adolescenţi, este însoţită şi de creşterea obezităţii.

O formă particulară de DZ tip 2 este **tipul A de rezistenţă la insulină** asociat cu acanthozis nigricans. Acest sindrom este caracterizat printr-o rezistenţă severă la acţiunea insulinei şi acanthozis nigricans, în absenţa obezităţii sau lipoatrofiei. Fetiţele afectate prezintă hiperandrogenism, determinat probabil secundar de hiperinsulinismul care stimulează sinteza de androgeni ovarieni. Expresia clinică şi biochimică a hiperandrogenismului, este sugestivă pentru sindromul ovarului polichistic.

Toleranţa la glucoză este variabilă, până la diabetul simptomatic.

Tratamentul DZ tip 2:

- Iniţial, scopul tratamentului va urmări scăderea greutăţii şi creşterea activităţii fizice, obiective rareori realizate.
- Medicamentos, sulfonilurea care stimulează producţia endogenă de insulină şi biguanidele care diminuă producţia de glucoză hepatică, pot fi utilizate în tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu DZ tip 2.
- Thiozolidindionele, reprezintă o clasă de agenţi farmaceutici care cresc acţiunea insulinei în sensul facilitării depozitării grăsimilor. Din acest motiv, ele se folosesc numai în asociere cu sulfonilurea, insulină exogenă şi metformin.
- "Glitazonele", datorită toxicităţii mari hepatice raportate, nu au primit aprobare de folosire în tratamentul DZ la copil.

Alte tipuri specifice de diabet secundar

Această subclasă, cuprinde o varietate de tipuri de DZ, a căror relaţie etiologică se cunoaşte. Exemplele includ:

- bolile pancreasului exocrin, cum ar fi fibroza chistică;
- afecţiuni endocrine, altele decât cele ale pancreasului – sindromul Cushing;
- ingestia unor droguri sau otrăvuri (Vacor);
- unele sindroame genetice, incluzând anomalia receptorilor insulinici, etc.

Nu există printre entităţile acestei subclase o asociere cu imunitatea HLA, sau anticorpii anti celule insulare.

2.3. Scăderea toleranţei la glucoză

Scăderea toleranţei la glucoză se referă la stadiul metabolic intermediar între o homeostazie glicemică normală şi DZ.

Această denumire doreşte să înlocuiască termeni ca: diabet asimptomatic, diabet chimic, diabet preclinic, diabet la limită sau diabet latent.

Cu toate că scăderea toleranţei la glucoză reprezintă o stare biochimică intermediară între un metabolism al glucozei normal şi DZ, experienţa arată că mai puţin de 10% din copiii cu toleranţă scăzută la glucoză evoluează spre DZ. Copiii care evoluează spre DZ, prezintă concomitent: - anticorpi anti celule β pancreatice; anticorpi anti insulină; HLA DR_3/DR_4.

Majoritatea copiilor cu toleranţă scăzută la glucoză, mai ales cei care sunt şi obezi, au un răspuns insulinic în cursul desfăşurării TTGO mai mare decât copiii de aceeaşi vârstă. Dacă însă raportarea insulinemiei se face la greutate, ea este egală cu a grupului martor.

Copiii obezi cu o toleranţă scăzută la glucoză prezintă de fapt o rezistenţă la insulină şi nu un deficit de secreţie a insulinei.

La copiii sănătoşi, răspunsul glicemic la TTGO este similar la toate vârstele. Valorile insulinemiei însă, cresc progresiv în cursul testului între 3 şi 5 ani, şi sunt semnificativ mai crescute la pubertate. Astfel, interpretarea valorilor obţinute la TTGO, trebuie obligatoriu făcută prin comparaţie cu valorile normale raportate la vârstă şi stadiu pubertar.

În prezent, toleranţă scăzută la glucoză se consideră:

- glicemie bazală între 110—126 mg%;
- glicemia la 2 ore > 140 mg% dar < 200 mg%

Determinarea răspunsului insulinic în cursul TTGO nu este necesară pentru diagnostic, deşi magnitudinea acestuia poate avea valoare prognostică.

Experţi OMS şi ai Asociaţiei Americane de Diabet, au propus înlocuirea TTGO ca metodă screening, cu glicemia bazală (a jeune), care are avantajul că este mai puţin costisitoare şi are o reproductibilitate mai mare.

Tabelul 2.3. Criteriile de interpretare a glicemiei bazale

Glicemie	Interpretare
< 110 mg%	normal
110 – 126 mg%	scăderea toleranţei la glucoză
≥ 126 mg%l	diabet zaharat probabil, confirmarea se face după a doua dozare

Copiii cu toleranţă scăzută la glucoză dar fără hiperglicemie bazală, în evoluţie, nu necesită repetarea TTGO.

Urmărirea în timp a copiilor cu toleranţă scăzută la glucoză a arătat o ameliorare a valorilor glicemice de-a lungul anilor, excepţie făcând pacienţii care au un răspuns insulinic evident redus la primul test. La copiii obezi, odată cu scăderea în greutate, se ameliorează şi toleranţa pentru glucoză.

Factorii ce influenţează toleranţa la glucoză

Capacitatea metabolizării glucozei este influenţată de vârsta pacientului, activitatea şi dieta acestuia, anumite medicamente şi de afecţiunile intercurente.

Vârsta – este cel mai important factor care influenţează performanţa TTGO. Comparativ cu pacienţii tineri, concentraţia glucozei creşte cu 10 mg%/fiecare 10 ani, până în jurul vârstei de 50 de ani.

Inactiviatea – la fel ca şi în cazul vârstei, efectul (sedentarismului prelungit) este scăderea răspunsului tisular la insulină. Dimpotrivă, o activitate fizică intensă (atleţii de performanţă), creşte sensibilitatea la insulină - în aceste cazuri, valorile glicemiilor din timpul TTGO sunt normale, dar au creşteri foarte mici ale insulinei plasmatice;

Dieta, diminuează performanţa TTGO . S-a observat o diminuare a disponibilităţii glucozei în a doua parte a zilei, această fiind influenţată desigur şi de ritmul circadian al factorilor implicaţi în metabolismul glucozei;

Drogurile:

- diureticele thiazidice şi phenytoina – interferă eliberarea insulinei şi scad toleranţa la glucoză;
- phenothiazinele şi antidepresivele triciclice (medicaţie psihoafectivă) – reduc disponibilitatea glucozei. Totuşi, depresia în sine, se asociază cu scăderea toleranţei la glucoză;
- alcoolul în cantitate mare;
- contraceptivele orale – deteriorează toleranţa la glucoză în primul rând prin componenta estrogenică;

Bolile intercurente:

- anomalii endocrine;
- insuficienţa renală care prin rezistenţa la insulină,
- hiperglucagonemia şi creşterea sensibilităţii la glucagon, a fost implicată în scăderea toleranţei la glucoză;
- insuficienţa hepatică, prin scăderea producţiei de glucoză hepatică, rezistenţa la insulină, scăderea secreţiei de insulină şi hiperglucagonemie, a fost şi ea implicată în scăderea toleranţei la glucoză;
- boli acute infecţioase (sepsis, meningită acută etc);
- infarctul miocardic.

Concluzii:

Diabetul zaharat se defineşte ca un sindrom caracterizat prin hiperglicemie cronică, rezultat a defectelor în secreţia şi/sau acţiunea insulinei, cu alterarea metabolismelor lipidic, protidic, responsabile de apariţia în timp a complicaţiilor cronice (micro şi macroangiopatia).

Mai puţin de 10% din copiii cu toleranţă scăzută la glucoză evoluează spre DZ, şi anume cei care îndeplinesc criteriile genetice şi imunologice de risc.

Diabetul zaharat tip 2 cu obezitate este într-o creştere dramatică printre copiii şi mai ales adolescenţii din SUA.

Cu avantaje unanim recunoscute, încadrarea etiologică a variatelor forme de DZ din noua clasificare, este totuşi dificilă, uneori chiar imposibilă în practică.

În mod sigur această ultimă clasificare nu este cu adevărat ultima. Pe măsura evoluției cunoștințelor de genetică, etiopatogenie, tratament, viitorul ne rezervă noi clasificări.

Bibliografie:

*** Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus – " Raport of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus" 1997, 20, 7, 1183 – 1197.

*** WHO Expert Committee On Diabetes Mellitus – "Second Report 646" – Geneva – 1980, 8 – 14

Alberti K.G.M.M. Zimmet D.Z. – "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, positional report of a WHO consultation, Diabet. Med. 1998, 15, 539 – 553.

Hâncu N, Vereşiu I.A. – "Diabetul zaharat, Nutriția şi Bolile metabolice", Ed. Național – 1999, 211 – 216.

Ionescu – Tîrgovişte C. – "Diabetologie modernă" – Editura Tehnică – Bucureşti – 1997,105 – 111.

Sperling M. A. – "Diabetes Mellitus in Children", Nelson – Text book of Paediatrics, Ed. W.B. Saunders company – Philadelphia -1999,1763 – 1789.

CAPITOLUL III

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1

IOANA MICLE, OTILIA MĂRGINEAN

1. Introducere

Epidemiologia reprezintă o metodă ştiinţifică de cercetare a unei boli în scopul elaborării metodologiei de prevenire şi/sau combatere a acesteia. Iniţial metodele epidemiologiei au vizat studiul cauzelor bolilor infecţioase cu răspândire amplă – epidemii.

În prezent epidemiologia îşi dovedeşte utilitatea în descifrarea etiologiei bolilor cronice (diabet, cancer, boli cardiovasculare, etc.) prin evidenţierea verigilor lanţului patogenetic al bolii.

Studiile epidemiologice operează în cadrul bolilor cronice cu 3 metode (Dalgnist) şi anume:

- studii ecologice care evaluează comparativ riscul de expunere la anumiţi factori şi riscul de apariţie al bolii în diferite zone geografice. Aceste studii comparative generează ipoteze asupra etiologiei posibile;
- studii descriptive care descriu frecvenţa cu care se regăseşte o anumită afecţiune în grupuri populaţionale în relaţie cu zona geografică, vârstă, sex sau timp;
- studii analitice, care implică analiza la nivel individual de expunere la risc şi consecutiv de a dezvolta boala. Acest tip de studii implică compararea cu un lot martor.

2. Incidenţa

Incidenţa* prezintă variaţii teritoriale, geografice sau legate de vârstă şi sex.

2.1. Diferenţe teritoriale

Doar 5% din populaţia globului este cunoscută cu DZ tip 1 dar se consideră că această cifră este cu mult sub valoarea reală deoarece raportările bolii sunt în strânsă corelaţie cu dezvoltarea socio-economică. În ţări în care nivelul de trai este ridicat există studii populaţionale ample iar în regiuni defavorizate economic aceste studii sunt sumare sau nici nu există (Africa, Asia, America de Sud). Incidenţa DZ tip 1 în diferite ţări de pe glob este redată în Fig. 3.1.

* Incidenţa reprezintă numărul de cazuri nou diagnosticate cu diabet zaharat tip 1 raportat la 100.000 de subiecţi dintr-o anumită regiune în interval de 1 an.

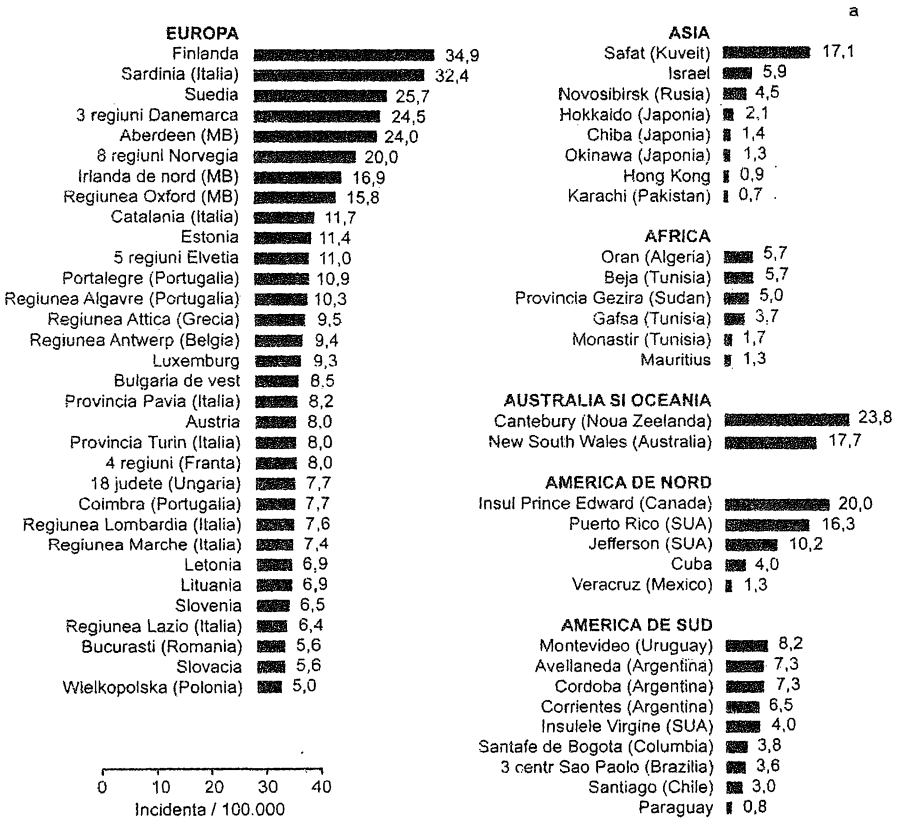


Fig. 3.1. Distribuţia incidenţei DZ pe glob (după LaPorte)

2.1.1. Incidenţa în Europa (Fig. 3.2.)

În ceea ce priveşte incidenţa DZ tip 1 în Europa (unde există numeroase studii aprofundate) s-a constatat că există o distribuţie diferenţiată "nord-sud" în sensul unei incidenţe crescute în zonele nordice comparativ cu cele sudice (Drash), Fig. 3.3.

Astfel în zonele nordice: Finlanda, Norvegia, Suedia, DZ tip 1 se regăseşte în proporţie de 39,9‰ comparativ cu Italia unde incidenţa DZ tip 1 este de 9‰, cu alte cuvinte un copil finlandez are de 4 ori mai mare riscul de a dezvolta DZ tip 1 înainte de vârsta de 15 ani, comparativ cu unul italian. Trebuie notat că acest gradient nord-sud este regăsit şi în cadrul aceleiaşi ţări în Belgia, Olanda, Anglia (Vaandrager).

Relaţia dintre temperatura anuală şi incidenţa DZ tip 1 este redată în Fig. 3.4. Prezenţa acestui gradient este greu de interpretat deoarece nu poate fi explicat satisfăcător prin nici un fenomen inducţional (genetic, infecţios, nutriţional). Explicaţia parţială poate fi de ordin climatologic în sensul variaţiilor gradientelor de temperatură care sunt aproximativ superpozabile cu cele ale gradientului nord-sud.

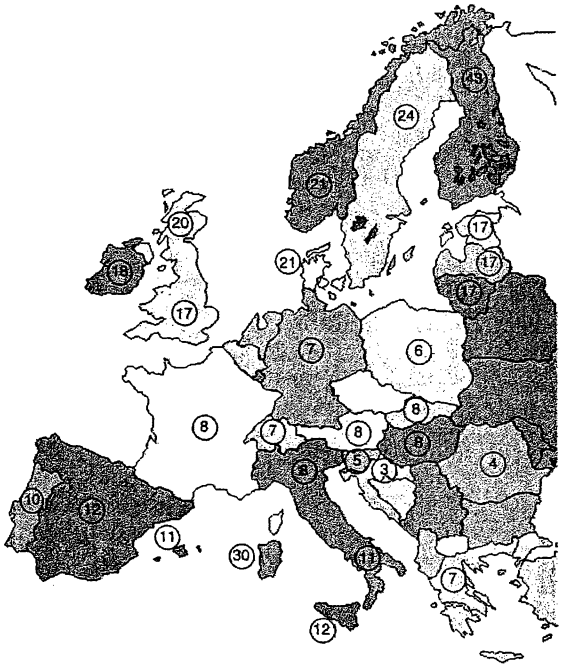


Fig. 3.2. Incidența DZ tip 1 în unele țări din Europa

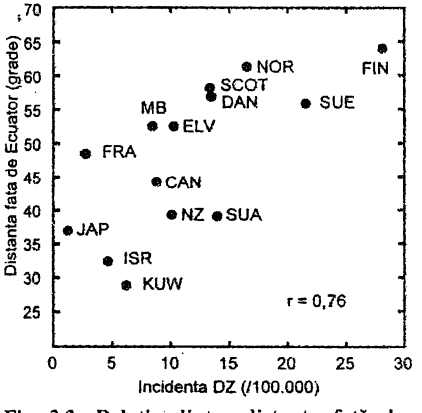


Fig. 3.3. Relația dintre distanța față de Ecuator și incidența DZ. (NOR, Norvegia; FIN, Finlanda; SCOT, Scoția; DAN, Danemarca; SUE, Suedia; MB, Marea Britanie; ELV, Elveția; FRA, Franța; CAN, Canada; NZ, Noua Zeelandă; SUA, Statele Unite ale Americii; JAP, Japonia; ISR, Israel; KUW, Kuwait).

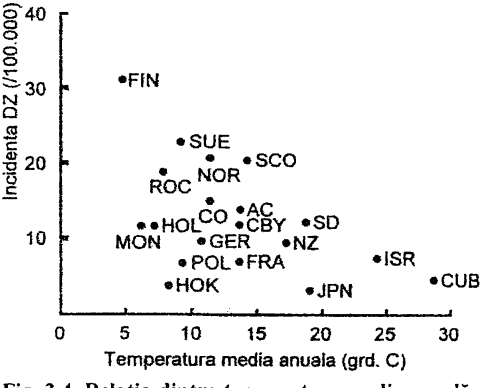


Fig. 3.4. Relația dintre temperatura medie anuală și incidența DZ (FIN, Finlanda; SUE, Suedia; NOR, Norvegia; SCO, Scoția; ROC, Rochester; CO, Colorado; AC, Allegheny MON, Monaco; HOL, Olanda; GER, Germania CBY, Cantebury; SD, San Diego; NZ, Noua Zeelandă; POL, Polonia; FRA, Franța; ISR, Israel; HOK, Hokkaido; JPN, Japonia; CUB, Cuba)

Există excepţii ale gradientului nord-sud. De exemplu în Sardinia incidenţa DZ tip 1 este de aproximativ 30%oooo, superpozabilă cu cea din Finlanda fiind de aproximativ 4 ori mai mare faţă de Italia. Explicaţia acestor diferenţe poate fi dată prin aglomerarea genetică a formelor homeozigote nonaspartice.

Incidenţa Dz tip 1 prezintă şi o variaţie longitudinală cu diferenţe mari între regiuni învecinate. De exemplu în Finlanda şi Danemarca incidenţa DZ tip 1 este de trei ori mai mare comparativ cu Estonia şi respectiv Germania. Această diferenţă poate fi explicată prin intervenţia unor factori de mediu predispozanţi şi/sau susceptibilitatea genetică diferită sau cel mai plauzibil prin combinaţia celor doi factori.

2.1.2. Incidenţa în America de Nord

Incidenţa DZ tip 1 în America de Nord este diferită în cele două ţări Canada şi SUA şi în cadrul acestora diferită în funcţie de structura populaţională (emigranţi sau băştinaşi).

În Canada populaţia emigrantă este structurată în 3 grupuri populaţionale mari: canadieni de origine franceză, de origine engleză şi de origine italiană. În populaţia franceză incidenţa DZ tip 1 este de 8,2%oooo, valoare dublă ,comparativ cu Franţa în timp ce în populaţia engleză şi italiană incidenţa bolii este superpozabila cu cea întâlnită în ţara de origine.

De asemenea populaţia evreiască din Canada are o incidenţă crescută a DZ tip 1- 17,2%oooo, comparativ cu populaţia din ţara de origine, existând chiar o diferenţiere subpopulaţională, populaţia ashkenzis prezentând o incidenţă a DZ tip 1 de 6,8%oooo comparativ cu populaţia arabă la care incidenţa DZ tip 1 este de 1,2%oooo.

În Statele Unite se constată o incidenţă crescută a DZ tip 1 la populaţia de origine italiană, incidenţă similară cu cea din Sardinia şi Sicilia. Incidenţa cazurilor de DZ tip 1 în USA prezintă o creştere o dată cu vârsta. Astfel se înregistrează un caz la 1430 de copii în vârsta de până la 5 de ani şi de un caz la 360 de copii pentru cei cu vârsta cuprinsă intre 5-16 ani (Sperling).

Există diferenţe rasiale în ceea ce priveşte incidenţa DZ tip 1. Incidenţa este crescută în populaţia albă comparativ cu populaţia de culoare. Japonezii care trăiesc în Hawai au o incidenţă de 5 ori mai mare a DZ tip 1 comparativ cu cei din ţara de origine.

2.1.3. Incidenţa DZ tip 1 în România

În anul 1996 a fost alcătuit Registrul Naţional de Diabet al Copilului ocazie cu care s-a constatat că incidenţa DZ tip 1 în România este de 3,5%oooo.

Distribuţia DZ tip 1 pe zone geografice evidenţiază o incidenţă mai mare a bolii în Transilvania ($4\%_{oooo}$) şi Moldova ($3,86\%_{oooo}$) comparativ cu Muntenia ($3,02\%_{oooo}$). (Fig. 3.5.)

Există variaţii mari între judeţe învecinate, de exemplu Satu-Mare ($10,74\%_{oooo}$) şi Maramureş ($0,69\%_{oooo}$) posibil datorită structurii genetice a populaţiei respective, sau raportării insuficiente (Şerban).

2.2.Tendinţa de creştere a incidenţei

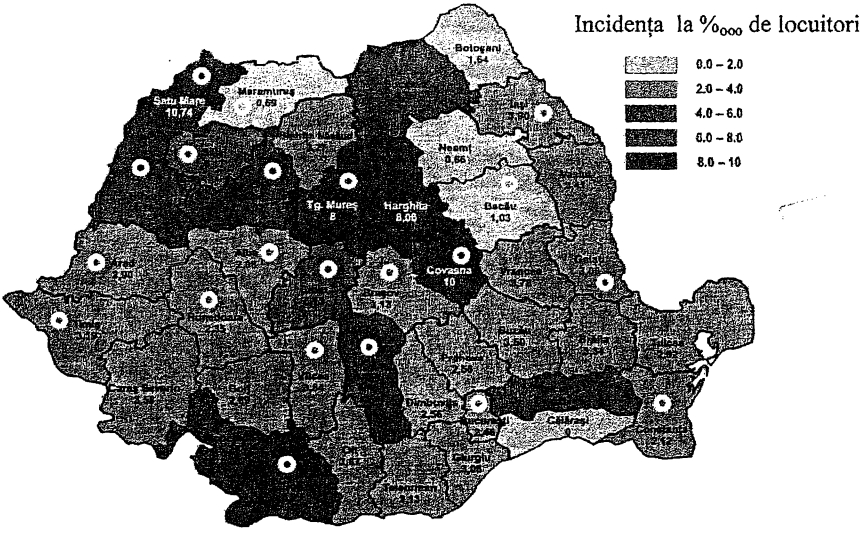


Fig. 3.5. Incidența DZ tip 1 (0-14 ani) în anii 1992-1993 în România (Şerban 1996)
Cu cerculeț sunt însemnate județele în care copiii şi adolescenții sunt îngrijiți de medici pediatri

Pornind de la ideea ca DZ tip 1 este datorat în exclusivitate frecvenței genelor de susceptibilitate dintr-o populație, ne aşteptăm ca incidența anuală să fie puțin diferită de la un an la altul. În practică însă această ipoteză nu se confirmă. Studii ample arată că practic în toate țările în decurs de 10 ani, incidența DZ tip 1 a fost aproape dublă, ceea ce pledează pentru intervenția semnificativă a factorilor de mediu în apariția DZ tip 1.

2.3. Diferențe sezoniere ale incidenței DZ tip 1

Se constată o incidență crescută a diagnosticării DZ tip 1 în anotimpul rece (toamnă, iarnă), posibil în corelație cu incidența crescută a episoadelor infecțioase.

De remarcat este faptul că variațiile de temperatură acționează ca un factor precipitant al bolii, ştiut fiind că iarna creşte necesarul insulinei endogene.

Lestradet şi colaboratorii au constatat că variațiile sezoniere ale DZ tip 1 sunt mai evidente în cazul băieților comparativ cu fetele la grupa de vârstă de peste 4 ani (Fig. 3.6.)

La baza acestor diferențieri sezoniere nu poate fi incriminată, infecția virală singură. Studiile virale la pacienții cu diabet în momentul diagnosticării au evidențiat nivele serice, ale anticorpilor virali, comparative, identice, cu restul familiei. Rezultă ideea că factorii de mediu acționează ca agenți precipitanți, la persoanele predispuse genetic, precipitând debutul DZ tip 1.

2.4. Variații ale incidenței în funcție de vârstă şi sex

Distribuția pe vârstă şi sexe este uniformă de la o țară la alta.

Analiza incidenței DZ tip 1 în funcție de vârsta, la grupa 0 – 16 ani arată 2 vârfuri:

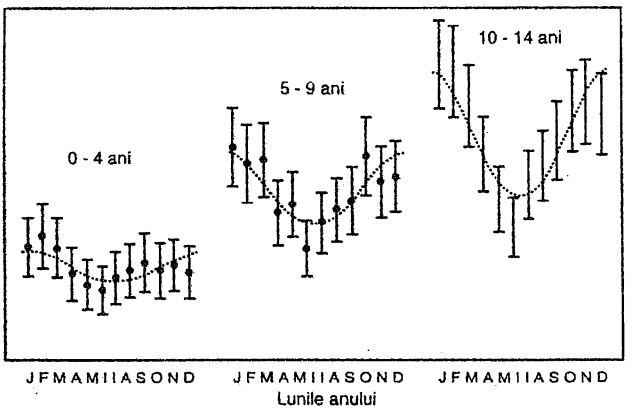


Fig. 3.6. Incidenţa sezonieră a DZ în funcţie de grupa de vârstă (După Lestradet)

şi anume unul în perioada de preşcolar (în strânsă corelaţie cu expunerea la factori infecţioşi) şi al doilea la pubertate (în conexiune cu rolul hormonilor sexuali aspect evidenţiat în Fig. 3.7.

Majoritatea studiilor epidemiologice descriptive actuale (Karvonean) insistă asupra vârfului pubertar arătându-se că în această perioadă de creştere accelerată se produce o rezistenţă periferică la insulină. În aceeaşi idee se menţionează în prezent importanţa prospectivă a curbelor de creştere, deoarece copiii care dezvoltă diabet postpubertar sunt mai înalţi şi au curbe de creştere semnificativ mai mari (faţă de control) cu câţiva ani înainte de diagnosticarea diabetului (Bloom).

În ceea ce priveşte sexul trebuie precizat că în cazul fetelor care prezintă pubertatea cu 1-2 ani mai rapid comparativ cu băieţii, vârsta debutului DZ tip 1 este mai mică cu 1-2 ani (Şerban).

Distribuţia pe sexe în România este redată în tabelul 3.1.

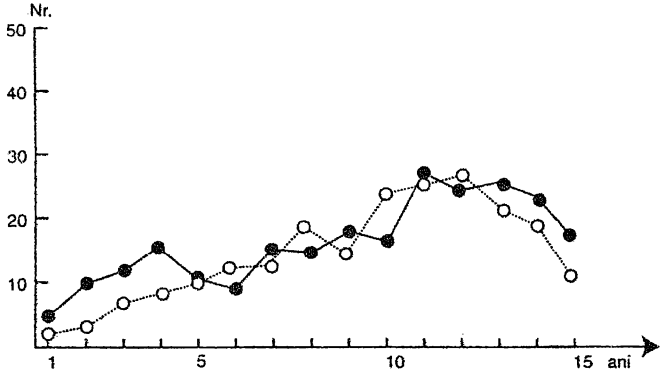


Fig. 3.7. Vârsta de debut a DZ în Franţa (după Lestradet)

2.5. Variaţii ale incidenţei DZ tip 1 în funcţie de factori socioprofesionali

Nu există studii unitare ale incidenţei DZ tip 1 din punct de vedere al factorilor socio-profesionali. În Franţa DZ tip 1 este prezent prioritar la copiii ai căror părinţi sunt agricultori. În Austria, Belgia, Olanda nu se constată diferenţe semnificative

între mediul rural şi urban. (Schoeber, Karvonean).

Tabelul 3.1. Incidenţa DZ în funcţie de vârstă şi sex în România (după Şerban)

Grupa de vârstă	Incidenţa anuală (± 1DS) la 100.000 de locuitori			
	0-4 ani	5-9 ani	10-14 ani	15-19 ani
Total	0,9 (0,18)	4,09 (0,33)	5,23 (0,38)	4,03 (0,32)
Băieţi	0,81 (0,23)	3,66 (0,48)	4,83 (0,51)	4,21 (0,35)
Fete	0,99 (0,26)	4,35 (0,52)	5,65 (0,57)	3,94 (0,27)

3. Prevalenţa*

Studiile de prevalenţă sunt dificil de realizat comparativ cu cele de incidenţă, calculând frecvenţa vârfului maxim a unor elemente descriptive.(Bloom).

3.1. Prevalenţa DZ tip 1 în România

Prevalenţa globală a DZ tip 1 în România este de 0,28%oooo. Din 1.400 de copii cu DZ tip 1, 680 sunt băieţi şi 720 fete.

Concluzii:

Studiile epidemiologice descriptive şi analitice permit conturarea unor factori predictivi de apariţie a bolii.

Incidenţa DZ tip 1 în România, comparativ cu cea de pe glob, este medie.

Bibliografie

Bloom L, Persson LA. Dahlgnist G A higer grouth is associated with an increase risk of childhood diabetes mellitus. Diabetologia 1992; 35 528-33

Dalgnist G. The actiology of type I diabetes an epidemiological perspective. Acta Pediatr. Suppl 425: 5-10. 1998

Drash A. Diabetes Mellitus in the child. Paediatric Endocrinology Ed. by Lifschitz Marcel Dekker, 1996, 556-57

Ionescu Târgovişte C. Diabetologie modernă, Ed. Tehnică Bucureşti, 1997; 149-168

Karvonean M, Tuoniletho J. Lehneann J La Porte R. For the World Health Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1993; 36 883-92

* Prevalenţa este definită ca raportul dintre subiecţii de aceeaşi vârstă care prezintă o anumită afecţiune şi cei indemni dintr-o anumită zonă geografică.

Lestradet H, Besse J. Prevalence et incidence du diabete juvenile insulinodependant en France. Diabete Metab 1977 3:29-34

Schoeber E, Frisch H. Incidence of childhood diabetes mellitus in Austria. 1979-1984. Acta Pediatr. Scand. 1988 77:299-302

Sperling M. Diabetes mellitus in children. Nelson Textbook of Pediatrics, Ed. W B Saunders Company Philadelphia,1999, 1763-89

Şerban V. Brink S. Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului, Ed. de Vest, 1996, 26-33.

Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Drayer NM. Incidence of childhood diabetes in Netherlands: a decrease from north to south over North – Western Europe Diabetologia 1984, 27, 203-6

CAPITOLUL IV

GENETICA DIABETULUI ZAHARAT TIP I

OLIMPIA TUDOSE, MARIA PUIU
DORINA STOICĂNESCU

Diabetul zaharat de tip 1 constituie de peste trei decenii una din preocupările prioritare ale geneticii. Incidența crescută a bolii, cu milioane de indivizi afectați, mortalitatea datorată complicațiilor, ca și posibilitatea efectuării, la ora actuală a experiențelor pe modele animale în special a celor transgenice, justifică eforturile enorme depuse de grupuri internaționale de cercetători pentru înțelegerea, tratarea și prevenirea acestei forme de diabet zaharat.

Importanța cunoașterii etiologiei și a mecanismelor patogenice ale afecțiunii este subliniată și de faptul că în momentul în care diabetul zaharat de tip 1 devine clinic manifest, majoritatea celulelor β pancreatice sunt deja distruse. Procesul distructiv este aproape cert autoimun, deși detaliile și mecanismele exacte prin care acesta are loc rămân încă obscure.

Patogeneza bolii este inițiată de o susceptibilitate genetică transformată în boală sub acțiunea unor factori de mediu. Infecțiile virale pot constitui factorii declanșatori, nefiind însă exclusă nici implicarea unor agenți neinfecțioși. Foarte rar, diabetul zaharat de tip 1 apare exclusiv în urma acțiunii factorilor de mediu (de exemplu după ingestia unor substanțe toxice). Este posibilă însă și instalarea diabetului autoimun în absența intervenției vreunui agent din mediu, determinat deci, doar prin componenta genetică.

Cronologia mecanismelor patogenetice implicate în determinismul bolii pare a fi, de obicei, următoarea:

predispoziție genetică
↓
agresiunea unui factor de mediu
↓
distrucție autoimună a celulelor β pancreatice
↓
diabet zaharat

Studiile clinice, epidemiologice, de genetică moleculară, imunologice și biochimice evidențiază faptul că la baza predispoziției ereditare stau mecanisme complexe, cu multiple componente, care pot acționa aditiv sau independent unele

de altele. Aceste mecanisme creează, se pare, un teren de susceptibilitate, similar formei subclinice de boală şi care se va putea converti în boală manifestă în funcţie de hazardul intervenţiei factorilor de mediu, cum ar fi infecţiile virale, agenţii chimici ş. a.

Cea mai elocventă dovadă a necesităţii intervenţiei factorilor de mediu în declanşarea bolii o constituie concordanţa afecţiunii la gemenii monozigoţi, estimată la 25-50%. Dacă diabetul ar fi o boală pur genetică, rata de concordanţă s-ar situa la 100%, dat fiind faptul că gemenii monozigoţi au aceeaşi informaţie ereditară.

Modelele de transmitere a bolii nu au fost încă clar stabilite, sugerându-se atât modelul dominant autosomal cât şi cel recesiv autosomal; nici unul dintre aceste modele nu a reuşit să explice încă pe deplin ereditatea bolii. În prezent determinismul afecţiunii se consideră a fi multifactorial şi include acţiunea mai multor gene (numărul lor fiind estimat între 11 şi 16, după alţii chiar 20), care conferă susceptibilitate, alături de unii factori de mediu sau invers, rezistenţă la boală (28).

În acest sens sunt luate în discuţie:

- un model cu 2 alele de susceptibilitate diferite (şi/sau 2 loci HLA linkaţi);
- un model cu 2 loci nelinkaţi (neînlănţuiţi);
- un model cu 3 alele în care cele 2 alele predispozante interacţionează într-un mod sinergic.

1. Dovezi pentru baza genetică a diabetului zaharat de tip 1

- De peste trei decenii este cunoscut faptul că diabeticii au o "istorie familială " a bolii, proporţia agregării familiale fiind estimată în medie la 35-50%, în timp ce printre persoanele nediabetice, incidenţa familială nu depăşeşte 10-11%.
- Ca suport al implicării eredităţii în diabetul zaharat de tip 1, stau şi o serie de date convergente privind rezultatele testelor de toleranţă la glucoză, efectuate membrilor familiilor cu bolnavi; astfel, prevalenţa indivizilor cu toleranţă anormală la glucoză printre rudele diabeticilor (fraţi, părinţi) este net superioară (15-32%) faţă de populaţia generală.
- Diabetul zaharat de tip 1 prezintă în mod cert o bază genetică complexă. În urmă cu peste 20 de ani s-a evidenţiat faptul că regiunile HLA sunt implicate în constituirea predispoziţiei pentru diabet; zece ani mai târziu, un alt locus cu un efect mai redus a fost identificat în regiunea genei care specifică insulina.
- Diabetul zaharat de tip 1 rezultă dintr-o distrugere automediată a celulelor β pancreatice, producătoare de insulină. Faza preclinică a bolii implică infiltrarea celulelor T în insulele pancreatice, determinând insulita, marcată de prezenţa anticorpilor faţă de o varietate de componente ale celulelor insulare. Această fază este urmată de distrugerea celulelor β pancreatice determinând debutul clinic al bolii.
- Antigenul care induce răspunsul imun nu a fost încă identificat. Totuşi, opinia cercetătorilor este că acest răspuns autoimun apare numai la persoanele cu susceptibilitate genetică pentru boală.

- Prevalența diabetului zaharat de tip 1 este mai mare la indivizii cu origine europeană.
- Deoarece diabetul zaharat de tip 1 este o afecțiune genetică, riscul ca o persoană să prezinte boala este mai crescut dacă un membru al familiei sale este afectat. Prevalența bolii este de 6% în fratrii, la vârsta de 30 de ani în timp ce în populația generală prevalența este de 2,4% la aceeași vârstă.
- Frecvența mai crescută a bolii la gemenii monozigoți (MZ) față de gemenii dizigoți (DZ) susține de asemenea rolul important al componentei genetice în determinismul bolii.
- Concordanța la gemenii MZ este estimată la 34% la vârsta de 30 de ani, această cifră sugerând și implicarea importantă a factorilor de mediu.
- Penetranța medie a genelor implicate se estimează la aproximativ 50%.
- Factorii nongenetici incriminați includ procese implicate în dezvoltarea procesului imun sau în dezvoltarea celulelor β pancreatice precum și agenți de mediu cum ar fi expunerea la proteine din laptele de vacă sau expunerea la anumite virusuri.
- Riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 1 în populația generală se aproximează la 0,4%.
- Riscul de recurență a diabetului zaharat de tip 1 în familiile bolnavilor este prezentat în Tabelul 4.1.:

Tabelul 4.1. Riscul de recurență a diabetului zaharat de tip 1 în familie

Gradul de rudenie cu bolnavul		**Riscul de recurență (%)**
Părinte		5
Copil	Tată afectat	6
	Mamă afectată	1
Frate	Fără HLA identic	1
	Un haplotip HLA identic	5
	HLA identic (bialelic)	15
Gemeni monozigoți		35

Analiza arborilor genealogici arată o prevalență scăzută a transmiterii pe verticală, așa cum reiese și din datele înscrise în Tabelul 4.1. Riscul de recurență a diabetului zaharat de tip 1 la frații unui bolnav este mai mare în situația în care probantul manifestă boala înainte de vârsta de 10 ani.

Genele sistemului HLA interacționează cu gene non-HLA, modificând astfel cifra de risc, în diferite grupuri populaționale. Astfel, studii efectuate pe perechi de frați au arătat că la aceștia există o importantă perturbare a segregării, în peste 60% din cazuri obsevându-se o similaritate ridicată și chiar o identitate a antigenelor HLA.

Mai puţin de 10% din cazuri au fost complet diferite din punct de vedere al antigenelor HLA (HLA non-identici).

O cerinţă majoră pentru cercetarea epidemiologică şi clinică, dar şi pentru managementul clinic al diabetului este reprezentată de existenţa unui sistem adecvat de clasificare a bolii, care să furnizeze cadrul de lucru şi în care să fie identificate şi diferenţiate variatele forme şi stadii ale acestei boli. Deşi au fost propuse mai multe seturi de nomenclaturi şi criterii diagnostice, nici un criteriu de clasificare nu a fost general acceptat până în anul 1979, când OMS şi un Comitet de Experţi pentru Diabet au recunoscut existenţa a două forme majore de boală, denumite diabet zaharat insulino-dependent (tipul 1) şi diabet zaharat noninsulino-dependent (tipul 2). Acest sistem de clasificare a continuat să fie îmbunătăţit pentru a include şi dovezile ulterioare care atestau faptul că diabetul zaharat reprezintă un grup de afecţiuni heterogene din punct de vedere clinic şi etiologic şi care au ca manifestare comună hiperglicemia.

1. 1. Heterogenitatea genetică a diabetului zaharat de tip 1

Diabetul zaharat este o afecţiune heterogenă, atât din punct de vedere clinic, cât şi din punct de vedere genetic.

Heterogenitatea bolii este atestată de următoarele dovezi:

- în patologie sunt descrise câteva boli distincte, majoritatea rare, în care intoleranţa la glucoză este o manifestare comună;
- există mari diferenţe în prevalenţa formelor majore de diabet între diferite grupuri rasiale şi etnice;
- pacienţii cu intoleranţă la glucoză prezintă şi mari variaţii fenotipice;
- studiile genetice, imunologice şi clinice efectuate în ţările vestice, arată că formele de diabet care debutează în tinereţe sunt distincte de cele care debutează la vârsta adultă;
- existenţa unei forme de diabet care debutează la tineri şi nu necesită tratament cu insulină, transmisă dominant autosomal, net diferită de forma clasică, cu debut acut, care în mod tipic apare la copii;
- în ţările tropicale, apar câteva forme clinice particulare cum ar fi diabetul asociat cu pancreatita fibrocalcifiantă;
- a fost descrisă şi o formă pur genetică a diabetului zaharat. În timpul perioadei neonatale, în mod normal celulele T autoreactive sunt distruse de către timus (pierdere clonală). Celulele care "scapă" acestui proces devin anergice sau sunt supresate la periferie, prin acţiunea celulelor T reglatoare. Eşecul unuia sau ambelor mecanisme menţionate determină rămânerea în activitate a acestor celule, ele fiind capabile de a declanşa răspunsul imun la antigene proprii ale organismului.

Heterogenitatea sindromului diabetic are importante implicaţii, nu numai pentru tratamentul pacienţilor, dar şi pentru cercetarea biomedicală. În plus, diferiţi factori genetici şi de mediu pot determina apariţia unor forme de diabet, care par similare din punct de vedere fenotipic, dar pot avea etiologii diferite.

2. Clasificarea DIABETULUI ZAHARAT propusă de Asociația Americană pentru Diabet (ianuarie, 1999)

În prezent se consideră ca fiind de o deosebită importanță clasificarea diabetului pe baza etiologiei sale, acolo unde este posibil şi nu pe baza tipului de tratament farmacologic.

Actuala clasificare etiologică recunoaşte existența a multiple forme genetice de diabet, alături de forme datorate bolilor pancreasului exocrin, endocrinopatiilor, acțiunii unor medicamente, substanțe chimice sau infecții, a formelor rare mediate imun şi a diabetului gestațional.

Rolul componentei genetice în determinismul diabetului zaharat este elocvent ilustrat în clasificarea propusă de Asociația Americană pentru Diabet (ianuarie, 1999):

I. Diabet zaharat de tip 1 (distrugerea celulelor β-pancreatice, conducând la deficit absolut de insulină)

- Mediat imun
- Idiopatic

II. Diabet zaharat de tip 2 (poate varia de la rezistența la insulină cu deficiență insulinică relativă până la un defect secretor cu rezistență la insulină)

III. Alte tipuri specifice dintre care menționăm defectele genetice ale ADN-ului mitocondrial, ale activității insulinei, ale funcției celulelor β-pancreatice, precum şi o serie de sindroame genetice asociate cu diabetul zaharat.

IV Diabetul gestațional

2. 1. Defecte genetice ale celulelor β-pancreatice

Câteva forme de diabet se asociază cu defecte monogenice ale funcției celulelor β-pancreatice. Aceste forme se caracterizează prin debutul hiperglicemiei în adolescență (în general înainte de vârsta de 25 de ani) şi sunt cunoscute sub denumirea de variante MODY (maturity-onset diabetes of the young). Ele se caracterizează prin scăderea secreției de insulină, fără defecte sau cu defecte minime ale activității acesteia, adeseori exprimate doar prin devierea toleranței la glucoză (6).

Transmiterea acestor forme de diabet respectă modelul dominant autosomal, reprezentând aproximativ 1-3% dintre cazurile de diabet non-insulino-dependent (tip2). Recent au fost identificate trei gene care se asociază acestei forme de diabet şi anume genele care specifică glucokinaza (Mody 2), HNF-1 alfa (Mody 3) şi HNF-4 alfa (Mody 1). Genele pentru glucokinază şi cele ale formei Mody 3 sunt responsabile de 50% şi respectiv 25% din cazurile de diabet Mody, subliniind

heterogenitatea genetică asociată acestei patologii. H. Blanche, J. C. Carel, 1997 identifică 37 de noi mutaţii ale glucokinazei, incluzând toate tipurile de mutaţii (deleţii, inserţii, mutaţii non sens, missens ş.a.), traducând heterogenitatea moleculară a acestei gene. În plus, au fost sesizate 24 de mutaţii nucleotidice neutre, ceea ce traduce nivelul ridicat de polimorfism al genei pentru glucokinază în populaţie. (6)

3. Metode de studiu

Deşi diabetul prezintă agregare familială, analiza genetică a acestei boli este extrem de dificilă, chiar în condiţiile în care poate fi investigat un număr mare de familii.

Tehnologiile performante folosite de genetica moleculară şi abundenţa cercetărilor în domeniul diabetului au determinat înregistrarea de substanţiale progrese în descoperirea unor regiuni genetice cu posibil rol diabetogen. Unele rezultate rămân însă contradictorii şi generează ipoteze încă discutabile. Acestea sunt cauzate de unele dificultăţi şi limite ale analizei genice, cum ar fi: penetranţa redusă, fenomenul de linkage şi dezechilibrele de linkage evidenţiate în populaţie, precum şi heterogenitatea genetică şi clinică a bolii.

Pentru identificarea genelor care contribuie la realizarea susceptibilităţii sau a rezistenţei faţă de aceasta boală, precum şi pentru precizarea localizării şi structurii acestor gene, studiile genetice vizează o serie de metode specifice de analiză:

3. 1. Analiza asocierii bazată pe studii populaţionale

Testele de asociere standard compară frecvenţele alelei marker la cazurile neînrudite şi la subiecţii de control neînrudiţi. O diferenţă semnificativă ar sugera că un locus genetic la nivelul locusului marker sau aproape de acesta influenţează predispoziţia pentru boală. Asocierea este rezultatul linkajului cu dezechilibru de linkaj între marker şi locii pentru boală. Dezechilibrul de linkaj desemnează existenţa unei combinaţii neîntâmplătoare între alele la nivelul celor doi loci linkaţi. În această situaţie cromosomul cu alela mutantă prezintă anumite alele marker mai frecvent decât ceilalţi. Pentru acurateţea acestei metode de analiză genetică este necesară o atenţie deosebită acordată etniei loturilor studiate, altfel, pot să apară false asocieri, care să conducă la interpretări eronate.

3. 2. Analiza asocierii bazată pe studii familiale

Metoda analizei asocierii bazată pe studii familiale este utilizată îndeosebi pentru a evita asocierile false care pot rezulta prin folosirea unor grupuri de control de etnie diferită faţă de bolnavi. Metoda cercetează grupuri de control din cadrul aceleaşi familii, utilizând studiul datelor familiale. Prin metoda investigării loturilor de control din cadrul familiilor afectate, cele 4 alele paterne în fiecare familie sunt distribuite unuia din următoarele două grupuri:

- alele transmise oricărui copil afectat din familie (T);
- alele care nu sunt transmise oricărui copil afectat (N);

Alelele din grupul N sunt gene comune în populația generală. În această situație se testează ipoteza nulă de neasociere prin compararea frecvenței alelelor din cele 2 grupuri. Dacă se evidențiază o asociere, diferențele dintre contribuția maternă și paternă în susceptibilitatea pentru boală se testează prin compararea alelelor din grupul T care provin de la mame și cele care provin de la tați. Programe computerizate permit analizarea modalității de transmitere a alelelor de susceptibilitate pentru fiecare copil afectat în parte.

3. 3. Analiza linkage-ului

Genele regiunii HLA sunt înlănțuite între ele și se transferă în bloc în timpul crossing-over-ului din meioză; ca atare, linkage-ul este un fenomen care "operează" în cadrul familiei. Diferitele tipuri de gene alele din locii regiunii HLA se află în populație într-un dezechilibru de linkage, reprezentat de faptul că unele combinații genice dintr-un haplotip sunt mai frecvente decât proporția acestora conform randomizării. Acest fapt se datorează selecției genice ce a avut loc de-a lungul filogeniei și prin care s-au păstrat doar anumite combinații genice.

Prin această metodă se determină existența unei cosegregări semnificative a alelelor pentru un locus marker și a alelelor care se presupune că determină susceptibilitatea la boală.

3. 4. Analiza linkage-ului prin studiul perechilor de frați

Metoda este foarte utilă pentru analiza linkage-ului într-o boală genetică complexă la care modul de transmitere nu este cunoscut. Se compară proporția medie a genelor pentru un locus marker comun celor doi frați afectați, prin moștenirea aceleiași gene de la mamă, de la tată sau de la ambii părinți. În această situație ar fi de așteptat ca frații să aibă în comun 50% din aceste gene. Dacă ei au însă o proporție de gene marker comune semnificativ mai mare, aceasta sugerează faptul că regiunea respectivă conține în afară de locusul marker și un alt locus care influențează susceptibilitatea pentru boală.

4. Susceptibilitatea și rezistența determinată genetic în diabetul zaharat de tip 1

Este unanim acceptat faptul că procesul autoimun care conduce la debutul diabetului zaharat de tip 1 apare îndeosebi la indivizii cu susceptibilitate genetică (1, 27, 31, 36).

Se consideră că factorii genetici au un efect predispozant și, deoarece concordanța bolii este de obicei mai mică de 50% chiar și pentru gemenii monozigoți, alți factori necunoscuți, pe lângă alelele moștenite, trebuie să joace un rol în determinismul bolii (4, 19, 24).

Identificarea genelor de susceptibilitate pentru diabetul zaharat tip 1 ar putea să îmbunătățească substanțial capacitatea de a prognoza și preveni apariția bolii, permițând recunoașterea timpurie a indivizilor cu risc crescut, prin utilizarea unei

combinaţii de teste genetice şi imunologice.

Studiile epidemiologice efectuate până în prezent în familiile cu incidenţă crescută a diabetului au arătat că riscul de apariţie a diabetului zaharat de tip 1 prezintă o corelaţie neliniară cu numărul de alele comune cu ale probantului.

Gemenii monozigoţi prezintă riscul cel mai crescut (alele comune în procent de 100%), urmaţi de rudele de gradul I (alele comune în procent de 50%), rudele de gradul II (alele comune în procent de 25%) şi rudele de gradul III (alele comune în procent de 12,5%). Rata de concordanţă scăzută observată la gemenii monozigoţi, aproximată de unii autori la 70%, (27) sau chiar mai mică de 25-50% (28) indică faptul că genele de susceptibilitate nu au o penetranţă de 100%. Pe baza estimărilor riscului observat prin studiile familiale, s-a presupus că susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1 este datorată mai degrabă acţiunii unei gene cu efect major, având penetranţă crescută decât acţiunii mai multor gene cu efect minor şi epistatic.

Gena majoră de susceptibilitate este foarte probabil să fie localizată în complexul major de histocompatibilitate (CMH), deoarece s-a estimat că CMH este responsabil de aproximativ 60 - 70% din susceptibilitatea genetică pentru această formă de diabet şi de asemenea are un rol esenţial în diabetul fără obezitate la modelele animale (7, 8).

Referitor la genele cu contribuţie minoră, un număr mare de loci adiţionali a fost recent implicat, atât pentru diabetul zaharat de tip 1 uman, cât şi pentru modelele animale (9, 10, 13, 25).

Într-o analiză recentă asupra întregului genom, efectuată la perechi de fraţi cu diabet zaharat de tip 1, nu s-au observat alele comune majore pe nici un locus în afara CMH (10, 20), dar au fost implicaţi loci multipli cu potenţiale efecte minore.

Chiar dacă dezvoltarea noilor strategii de lucru a îmbunătăţit semnificativ posibilitatea de a identifica tulburări sau gene de susceptibilitate pentru anumite boli, eforturile de a identifica genele implicate în determinismul diabetului sunt complicate de efectul individual potenţial scăzut al locusurilor situate în afara CMH şi de relativa abundenţă a acestora în populaţia generală. Aceşti factori fac mai puţin aparentă contribuţia acestor loci şi de aceea identificarea lor necesită analiza unui număr foarte mare de pacienţi.

Pe de altă parte, unele alele par să fie foarte rare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi de aceea sunt considerate a fi protectoare sau asociate cu rezistenţa la boală. Identificarea unor asemenea gene protectoare şi înţelegerea mecanismelor prin care ele îşi exercită aceste efecte sunt la fel de importante, luând în considerare utilizarea lor, ipotetică deocamdată, ca şi strategii preventive, bazate pe terapia genică.

4. 1. Susceptibilitatea Complexului Major de Histocompatibilitate

La om, genele care codifică moleculele implicate în controlul răspunsului imun sunt plasate pe braţul scurt al cromosomului 6, în cadrul CMH (2) (figura 4.1.).

Majoritatea acestor gene sunt foarte polimorfe ceea ce se consideră a fi esenţial în generarea unei mari varietăţi de răspunsuri imune fiziologice. Totuşi, studiile efectuate de multipe grupuri de cercetători au arătat că multe boli autoimune sunt asociate cu alele CMH, acest fapt fiind valabil şi pentru ambele tipuri de diabet

zaharat (23).

Studiile inițiale, bazate pe tehnici de tipizare serologică, au indicat că unele antigene HLA clasa I, ca și HLA-B8, B18 și B15 prezintă o frecvență crescută în diabetul zaharat de tip 1.

Odată cu dezvoltarea și perfecționarea tehnicilor de tipizare, au fost identificați și alți loci, iar studiile ulterioare au arătat că antigenele HLA clasa II sunt mai puternic implicate în susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1 decât antigenele din clasa I.

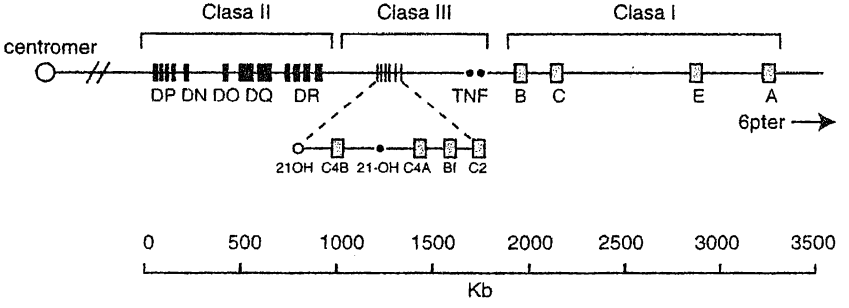


Fig. 4.1. Principalele gene localizate pe cromozomul 6p

Marea majoritate a pacienților cu diabet zaharat de tip 1 au antigene HLA clasa II: HLA- DR3 sau DR4 și aproximativ 30% sunt heterozigoți DR3/DR4 (33).

Imaginea schematizată a CMH (Fig. 4.2.) ilustrează principalele haplotipuri HLA asociate cu diabetul zaharat de tip 1.

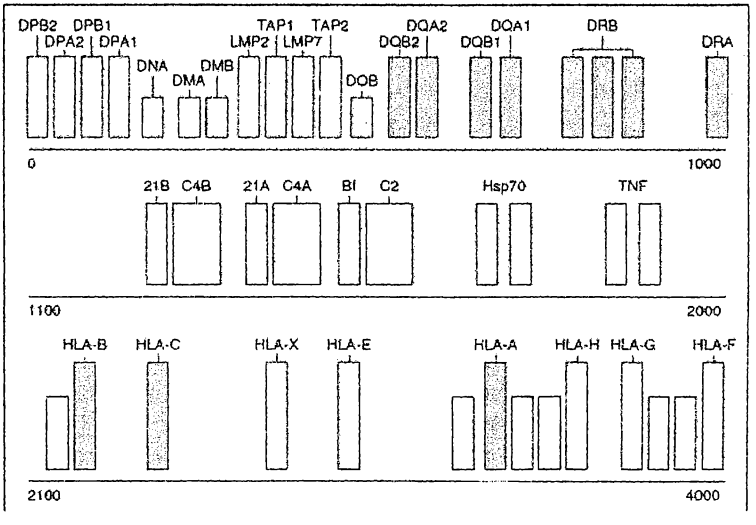


Fig. 4.2. Harta schematizată a CMH. În rândul de sus sunt prezentate haplotipurile clasei II, în rândul din mijloc genele clasei III, iar în rândul de jos, haplotipurile clasei I. Haplotipurile mai frecvent asociate cu diabetul zaharat de tip 1 sunt accentuate.

Starea de homozigoţie DR4 conferă un risc mai scăzut decât starea de heterozigoţie DR3/DR4 şi se crede că alela DR4 acţionează într-o manieră dominantă. Dimpotrivă, starea de homozigoţie DR3 se asociază de asemenea cu un risc mai scăzut şi se presupune că ar avea un mod de transmitere recesiv.

Totuşi, per global, alelele HLA conferă o susceptibilitate transmisă recesiv; protecţia HLA asociată cu forma alelică DQB1*0602 este dominantă faţă de această susceptibilitate.

Datorită puternicului dezechilibru de linkaj existent pe braţul scurt al cromozomului 6, alelele de pe câţiva loci tind să apară împreună cu o frecvenţă mai mare decât s-ar aştepta. Acest fenomen a dus la identificarea câtorva haplotipuri extinse HLA. De exemplu, haplotipurile [HLA-B8, DR3, SC01], [HLA-B18, DR3, F1C30], [HLA-B15, DR4, SC33], [HLA-BW38, DR4, SC21] sunt mai frecvent întâlnite în diabetul zaharat de tip 1, dar identificarea adevăratelor gene de susceptibilitate rămâne deocamdată dificilă.

Perfecţionarea tehnicilor de tipizare şi secvenţializare a ADN-ului a îmbunătăţit considerabil posibilitatea de identificare a variantelor polimorfice şi de cartografiere a genelor patologice.

Studii recente care au utilizat asemenea tehnologii îmbunătăţite au permis identificarea mult mai precisă a alelelor de susceptibilitate, cel puţin referitor la haplotipurile DR4, unde riscul genetic este puternic asociat cu locusul HLA-DQ (34).

Acest locus codifică câteva variante antigenice DQ, a căror structură heterodimerică este formată în mod tipic din 2 lanţuri glicoproteice (α, β). Moleculele HLA DQ (similar cu moleculele DR şi DP) funcţionează pe celulele care prezintă antigene (de exemplu macrofagele), pentru a lega peptide scurte şi a le prezenta receptorilor celulelor T. Trebuie menţionat faptul că, spre deosebire de locusul DR al cărui lanţ α este invariabil, ambele lanţuri ale locusului DQ (α, β) prezintă un înalt polimorfism, dând naştere la numeroase combinaţii α β (5).

La bolnavii din populaţia albă, tipizarea DQ prin folosirea probelor de oligonucleotide, a permis identificarea a două haplotipuri DR4 mai frecvent întâlnite şi anume alelele DQB1*0302 sau DQB1*0301.

În timp ce în populaţia generală aceste haplotipuri se întâlnesc într-o proporţie de 2%, ele apar la 30-40% dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, ajungând chiar la 50% la bolnavii la care afecţiunea debutează înainte de vârsta de 10 ani. Majoritatea (95%) haplotipurilor DR4 întâlnite la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sunt reprezentate de alelele DQB1*0302, spre deosebire de populaţia generală, în care haplotipurile sunt distribuite aproximativ egal.

Alela DQB1*0302 diferă de alela DQB1*0301 prin faptul că îi lipseşte acidul aspartic în poziţia 57 al celui de-al II-lea exon. Întrucât acidul aspartic din poziţia 57 lipseşte şi din alela DQB1*0201 întâlnită în cadrul haplotipului DR3, acest mecanism a fost propus ca explicaţie moleculară pentru susceptibilitatea genetică a diabetului zaharat de tip 1 şi a riscului crescut conferit de starea de heterozigoţie DR4, DQB1*0302/DR3, DQB1*0201 (22).

Totuşi, acestă teorie este disputată, deoarece studii ale diferitelor populaţii

incluzând analiza unor pacienţi japonezi, chinezi, mexicani şi negri, prezentând diabet zaharat de tip 1 (2, 16, 21, 26, 29, 32), nu relevă date concordante.

De exemplu, alelele DQB1 întâlnite cu frecvenţă crescută la pacienţii japonezi prezintă acid aspartic în poziţia 57, fapt care a fost raportat şi la unii pacienţi albi care aveau aceste alele (24). Mai mult decât atât, alte genotipuri DQB1 în care acidul aspartic este absent în poziţia 57, cum ar fi DQB1*0302 (DR4)/ DQB1*0201 (DR7), DQB1*0201 (DR3)/ DQB1*0201 (DR3), se asociază cu un risc mult mai scăzut pentru diabetul zaharat de tip 1 (3).

Pe baza dovezilor indirecte, derivate din calculul riscului relativ pentru diferite genotipuri DQ, s-a sugerat că alela DQB1*0201 ar putea contribui la susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1 în contextul unui heterodimer DQA1*0501/ DQB1*0201. De fapt, alelele pentru locusul DQA1, în mod special existenţa argininei în poziţia 52 a lanţului α , au fost şi ele asociate cu o susceptibilitate crescută pentru diabetul zaharat de tip 1 (17, 30).

De aceea, riscul diferit conferit de alela DQB1*0201 din haplotipurile DR3 şi DR7 ar putea fi explicat prin diferenţele dintre alelele DQA1(*0501 din DR3, *0201 din DR7) care se transmit linkat cu DQB1*0201.

În plus, recent s-a demonstrat existenţa procesului de transcomplementaritate a lanţurilor DQ α şi β, acesta determinând creşteri semnificative ale diversităţii antigenelor din clasa II, care participă la răspunsul imun şi potenţiala contribuţie pentru susceptibilitatea la boală a antigenelor HLA-DQ. Un heterodimer $\alpha\beta$ apărut prin acest proces ar fi unic la un heterozigot şi nu ar fi exprimat de obicei la părinţii săi. Acest fenomen a fost propus ca o explicaţie pentru riscul crescut observat la heterozigoţii DR4, DQB1*0302/DR3, DQB1*0201 (18).

Tipizarea alelelor HLA în familii cu diabet zaharat de tip 1 efectuată în România a evidenţiat că frecvenţa heterozigoţilor HLA DQ2/DQ8 este semnificativ mai mare la indivizii afectaţi (25,94%) faţă de cei neafectaţi (6,25%). Aceste cifre sunt totuşi inferioare celor observate în alte grupuri etnice (14).

Analiza datelor referitoare la indivizi cu vârstă diferită la debutul bolii relevă că genotipul predispozant (DQ2/DQ8) este mai frecvent la diabeticii la care afecţiunea a debutat la o vârstă cuprinsă între 5 şi 20 de ani, comparativ cu cei la care boala a debutat foarte timpuriu sau după vârsta de 20 de ani. Aceste studii au mai evidenţiat faptul că alela DQ8 a fost mai frecvent întâlnită la indivizii afectaţi comparativ cu fraţii lor neafectaţi.

Studii mai recente au indicat faptul că alelele locusului DRB1 ar putea fi şi ele implicate, cu riscuri relative diferite, în susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1 (23).

Produşii specificaţi de genele HLA sunt glicoproteine localizate în membrana celulelor şi se presupune că ei reprezintă semnale de recunoaştere şi/sau programare pentru iniţierea şi amplificarea răspunsului imun.

De asemenea, s-a sugerat că unele gene de susceptibilitate ar putea fi plasate pe braţul scurt al cromosomului 6, între genele care codifică HLA clasa I şi genele care specifică complementul (11).

Deşi amploarea şi semnificaţia contribuţiei tuturor genelor menţionate rămâne încă în fază de investigare, tipizarea alelelor clasei II, folosind tehnici bazate pe studiul ADN-ului, ar putea permite o identificare mai exactă a indivizilor cu risc crescut pentru diabet, în cadrul populaţiei generale.

4. 2. Complexul Major de Histocompatibilitate şi heterogenitatea clinică şi imunogenetică a diabetului zaharat de tip 1

Diverse studii relevă o distribuţie diferită a haplotipurilor HLA la pacienţii cu vârste diferite de debut a diabetului zaharat de tip 1 şi aceasta ar putea reflecta variaţia fenotipică a bolii (29).

Combinaţia dintre DR3 şi DR4 conferă riscul cel mai crescut pentru diabetul zaharat de tip 1, ca rezultat al modului de acţiune sinergic (33) (Tabelul 4.2.).

Tabelul 4.2. Heterogenitatea diabetului zaharat de tip 1, corelată cu principalele haplotipuri HLA implicate în susceptibilitatea pentru boală

Aspecte caracteristice	HLA DR3	HLA DR4	Starea heterozigotă HLA DR3/DR4
Linkage în dezechilibru	A1, B8	B15, DQ1*0302	Penetranţă mai mare la MZ; risc şi în fratrie
Anticorpi antiinsulinici	Titru scăzut	Titru foarte scăzut	Ocazional în unele familii
Anticorpi celule insulare	Persistent	Tranzitor	
Autoanticorpi insulinici	Titru crescut	Titru crescut	Titru foarte mare
Imunitate antipancreatică mediată celular	Crescută	Mediu	-
Deficit IgA	Crescut	Mediu	-
Vârsta la debut	La orice vârstă	Copilărie, adolescenţă	Copilărie
Ceto-acidoză la debutul clinic	Frecvenţă scăzută	Frecvenţă mare	-
Nivel al C-peptidelor	Relativ mare	Absent	Scăzut
Asociere cu alte boli endocrine autoimune	Da	Nu	

Unii autori au identificat o frecvenţă scăzută a haplotipurilor DR3 şi DR4, precum şi a indivizilor heterozigoţi DR3/DR4 printre pacienţii la care afecţiunea a debutat după vârsta de 15 ani (7, 21). Alţi autori au remarcat frecvenţă crescută a stării de homozigoţie DR3 la pacienţi la care boala a debutat după 30 de ani (27).

Analiza imunogenetică a rudelor de gradul I ale persoanelor afectate, pozitive pentru anticorpii antiinsulari, a confirmat că prezența DR3, în absența DR4/ DQB1*0302, se asociază cu o rată mai scăzută a evoluției spre diabet. Aceasta ar putea fi explicată, cel puțin în parte, prin lipsa răspunsului umoral la insulină, transmisă recesiv, în timpul stadiului de prediabet, observată la unele rude de gradul I ale pacienților afectați. Aceste rude prezentau îndeosebi stare de homozigoție DR3, dar s-au observat și haplotipurile DR5 și DR8. Toate aceste haplotipuri prezentau alela DQA1 ceea ce sugerează implicarea acesteia în răspunsul scăzut la insulină.

4. 3. Gene de protecție din cadrul Complexului Major de Histocompatibilitate

Inițial s-a observat că haplotipurile HLA-DR2 se întâlnesc cu frecvență redusă printre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (33).

Studii ulterioare ale modelului de linkaj DR-DQ al haplotipurilor DR2 au arătat că protecția genetică s-ar datora mai degrabă locusului DQB1. De fapt, numai una dintre cele trei alele DQB1 (DQB1*0601, DQB1*0602, DQB1*0502) și anume DQB1*0602 se corelează negativ cu diabetul zaharat de tip 1. Această alelă a fost întâlnită la 20-25% din subiecții de control din populația albă (3, 30).

Alela DQB1*0602 ar putea să exercite un efect de protecție transmis după modelul dominant, protejând indivizii purtători chiar și în prezența unor alele care conferă un risc crescut, cum sunt (DQB1*0302 și DQB1*0201 (3).

Tipizarea alelelor HLA în familii cu diabet zaharat de tip 1 efectuată în România relevă faptul că procentul indivizilor purtători ai alelelor protectoarea DQ6, DQ7 și DQ9 a fost semnificativ mai mare la persoanele neafectate comparativ cu indivizii bolnavi (22,79% față de 8,96% pentru alela DQ6, 28,49% față de 9,91% pentru alela DQ7, respectiv 5,51% față de 0,47% pentru alela DQ9). Transmiterea alelei protectoare a fost semnificativ scăzută la bolnavi față de frații neafectați. Acest studiu (14) evidențiază faptul că la populația din România alela HLA DQ9 pare a avea cel mai puternic efect protector, transmiterea acesteia la persoanele neafectate fiind mult mai mare decât ar fi de așteptat (85,71%).

Nu se cunoaște în prezent dacă puținii indivizi afectați raportați în literatura de specialitate (10) și care prezintă alela DQB1*0602, au o formă mutantă (pierzându-se astfel efectul protector) sau dacă au forme atipice de boală cum ar fi sindromul Wolfram.

Protecția asigurată de prezența acestei alele pare să aibă loc printr-un mecanism activ și nu printr-un singur mecanism pasiv, explicat de obicei prin reducerea intratimică a celulelor T autoreactive. Este interesant de menționat faptul că efectul protector al alelei DQB1*0602 pare a se manifesta chiar și după inițierea procesului autoimun pancreatic, proces dovedit de prezența anticorpilor anticelule insulare.

În concluzie, anumite gene din cadrul CMH sunt puternic asociate cu rezistența la diabetul zaharat de tip 1 chiar și la rudele de gradul I ale pacienților, la care s-a evidențiat existența procesului autoimun pancreatic. Progresele obținute în domeniul terapiei genice oferă perspectiva introducerii unor asemenea gene protectoare la

indivizii care prezintă risc crescut pentru boală, în vederea prevenirii evoluţiei ulterioare a acesteia.

4. 4. Rolul mecanismului autoimun în determinismul diabetului zaharat tip 1

Mecanismul autoimun a fost la rândul său implicat în determinismul bolii. mai multe studii recente se concentrează asupra probelor de ADN din gena pentru insulină de pe cromosomul 11 şi din regiunea HLA de pe cromosomul 6.

Se pare că există o asociere foarte rară între RFLP-urile din gena pentru insulină şi diabetul zaharat de tip 1, deşi o secvenţă polimorfică flancând gena pentru insulină umană a fost identificată ca asociată cu boala. RFLP (restriction fragment length polymorphism) se referă la polimorfismele secvenţelor de ADN la diferiţi indivizi; ele pot fi identificate folosind enzime de restricţie (endonucleaze specifice).

Date recente sugerează că:

- RFLP-urile regiunii HLA DQβ sunt puternic asociate cu diabetul zaharat de tip 1.
- RFLP-urile genei HLA DQα se corelează cu tipizarea HLA DR.
- HLA DQα şi HLA DQβ ar putea fi considerate ca reprezentând mecanismul molecular direct pentru contribuţia HLA în determinismul diabetului zaharat de tip 1 la heterozigoţii DR3/DR4.

5. Susceptibilitatea şi rezistenţa conferite de gene non-CMH

Datorită faptului că asocierea diabetului zaharat de tip 1 cu anumite hapotipuri HLA este evidenţiată doar la 60-70% dintre bolnavi, s-a dedus că în etiologia diabetului zaharat de tip 1 sunt implicate şi alte regiuni genice non-CMH. Se estimează astfel că există şi alte gene candidate, plasate pe cromosomi autosomi (Tabelul 4.3.).

Tabelul 4.3. Gene/ regiuni non-CMH potenţial candidate în determinismul predispoziţiei pentru diabetul zaharat de tip 1

Gene/regiuni potenţial candidate	Localizare cromosomială
Lanţul b al celulelor T-receptoare	7
Lanţul greu al Ig	14
Gena receptor pentru insulină	19
IDDM1	6p
IDDM2	11p
IDDM3	15q26
IDDM4	11q13
IDDM5	6q25
IDDM7	2q31-33
IDDM8	6q25-27
IDDM11	14q24.3-q31
IDDM12	2q23
IDDM13	2q34

Mai multe cercetări orientate spre studiul genei care specifică insulina, localizată pe cromosomul 11p, au relevat implicarea locusului învecinat acesteia în susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1.

S-a observat astfel că regiunea cu rol reglator asupra genei pentru insulină prezintă un polimorfism variabil la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, rolul acesteia în crearea susceptibilităţii pentru boală fiind astăzi aproape unanim acceptat. Această regiune este cunoscută sub numele de locus II, incriminat în diabetul zaharat de tip 1 (notat DID2) şi socotit marker de risc non-CMH.

Polimorfismul acestei gene constă în prezenţa unor repetări variabile de nucleotide în tandem, care crează diferenţele dintre multiple forme alelice ale genei pentru insulină; trei dintre acestea sunt mai frecvent întâlnite în genotipul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 1. Deşi modalitatea prin care gena DID2 cauzeză susceptibilitate nu este cunoscută, mulţi autori opiniază că regiunea reglatoare a genei pentru insulină s-ar implica prin polimorfismele sale în perturbarea reglajului insulinic. Gena IDDM2 a fost detectată numai prin metoda asocierii bazată pe studii familiale.

Unele gene de susceptibilitate ar putea fi reprezentate de genele pentru grupul sanguin Kidd, plasate pe cromosomul 18, genele pentru lanţurile grele ale Ig G, plasate pe cromosomul 14 şi genele pentru receptorul β al celulelor T, plasate pe cromosomul 7. Field şi colab. (14) au desemnat genele din regiunea CMH (cromosomul 6) ca IDDM1, gena cu rol în reglarea insulinei ca IDDM2, iar IDDM3 a fost localizată pe braţul lung al cromosomului 15, 15q2. 6.

Locul genei IDDM3 a fost identificat pe cromosomul 15q26, prin metoda analizei linkage-ului genic. Majoritatea cazurilor la care s-a dovedit linkage-ul acestei gene, au provenit din familii la care predispoziţia ereditară pentru boală, conferită de gene codificatoare ale complexului HLA era foarte slab evidenţiată, perechile de fraţi afectaţi neavând haplotipuri HLA comune. De aceea se presupune că locusul de susceptibilitate gena IDDM3 şi regiunea predispozantă HLA ar acţiona în maniere diferite pentru a determina afecţiunea.

Gena IDDM4 este localizată pe cromosomul 11q13, lângă factorul de creştere pentru fibroblaşti. Studiile de linkage au relevat faptul că această genă se află la o distanţă de aproximativ 6 cM proximal de acest factor.

Gena IDDM5 se găseşte lângă locusul genei care specifica receptorul pentru estrogen, pe cromosomul 6q25.

Gena IDDM7 se află pe cromosomul 2q31-33. Localizarea ei s-a precizat atât prin studii de linkage genic, cât şi prin metoda asocierii (9, 25).

Locul genei IDDM8 a fost identificat la mai mult de 28 cM distal de gena IDDM5, pe cromosomul 6q25-q27, prin stabilirea linkage-ului acesteia cu două gene marker de pe acest cromosom.

Localizarea *genei IDDM11* a fost localizata pe cromosomul 14q24.3-q31 s-a stabilit prin analiza linkage-ului genic la perechi de fraţi afectaţi. La fel ca în cazul genei IDDM3, acest locus pare să fie mai important în familiile în care este mai puţin evidentă implicarea genelor HLA. Probabil că susceptibilitatea la boală este determinată şi în această situaţie prin mecanisme biochimice diferite.

Gena IDDM12 se presupune că s-ar localiza pe cromosomul 2q33, 10 cM distal de gena IDDM7.

Situarea *genei IDDM13* pe cromosomul 2q34 a fost descrisă recent prin studiul analizei linkage-ului în familii australiene.

Se apreciază că genele IDDM1 şi IDDM2 contribuie la transmiterea familială a bolii în proporţie de 40% şi respectiv 10%. Existenţa genelor de susceptibilitate este probabilă, estimându-se însă că ele nu ar contribui la determinismul diabetului zaharat tip 1 în măsură atât de importantă ca genele care specifică antigenele HLA.

Câteva grupuri de cercetători au reuşit să localizeze cel puţin trei locusuri (IDDM7, IDDM12 si IDDM13), în cadrul unei regiuni de 23 cM de pe cromosomul 2q31-q35 (10, 25), implicate în realizarea susceptibilităţii pentru diabetul zaharat de tip 1 (9, 25).

Rolul genelor IDDM

Cercetările efectuate până în prezent au stabilit existenţa unei predispoziţii ereditare pentru diabetul zaharat, dar natura susceptibilităţii pentru determinismul diabetului zaharat de tip 1 rămâne incomplet cunoscută până în prezent.

Genele ar putea fi implicate în:
- răspunsul imun;
- metabolismul glucozei;
- funcţia unor celule, fără a se cunoaşte însă care anume;
- pare probabil ca genele non-HLA să determine bazele specificităţii de organ a diabetului zaharat de tip 1.

Una dintre genele non-HLA recunoscută ca fiind implicată în determinismul bolii este gena care specifică insulina. Recent a fost identificată, la nivelul promotorului acestei gene, o secvenţă specifică, constând dintr-un număr variabil de repetări în tandem (VNTR), asociată cu diabetul zaharat de tip 1. Această regiune are un rol important în modularea expresiei genei pentru insulină. Este posibil însă ca şi alte gene care codifică produşi specifici celulelor β să determine susceptibilitatea la boală.

Alte două grupuri de cercetători au sugerat implicarea unei regiuni de pe braţul lung al cromosomului 11 (10, 15), alături de gena care specifică insulina, localizată pe braţul scurt al cromosomului 11 (Fig. 4.3. şi Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Principalele gene implicate în etiopatogenia diabetului zaharat de tip 1 situate pe cromosomul 11

Simbol	Denumirea markerului	Localizare
IDDM2	Gena 2 pentru diabet zaharat de tip insulino-dependent	11p15.5 -11p15.5
IDDM4	Gena 4 pentru diabet zaharat de tip insulino-dependent	11q13 -11q13
IGF2	Factorul 2 de creştere de tip insulinic (somatomedin A)	11p15.5
INS	Insulină	11p15.5-11p15.5
INSL2	Insulin-like 2	11p11-11q13

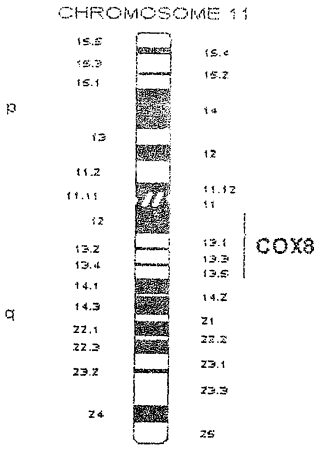


Fig. 4.3. Idiograma cromosomului uman 11

Unele studii au relevat o asociere între diabetul zaharat de tip 1 şi un segment de ADN de 4,1 kb reprezentând gena pentru insulină şi regiunile sale 5′ şi 3′, genă localizată pe cromosomul 11p. Au fost descrise câteva polimorfisme ale acestei gene, ele fiind organizate în haplotipuri variate datorită unui puternic dezechilibru de linkage, toate aceste polimorfisme conferind însă riscuri relative similare.

Studiile efectuate până în prezent trebuie lărgite prin analizarea mai multor familii. Acestea vor confirma unele localizări, vor identifica probabil alte gene implicate, în timp ce alte date vor fi probabil infirmate. Este necesară identificarea polimorfismelor sau eventualelor mutaţii ale unei gene din regiunea asociată probabil cu susceptibilitatea pentru diabetul zaharat de tip 1.

Unele probleme controversate legate de contribuţia genei ce specifică insulina, în determinarea susceptibilităţii pentru diabetul zaharat de tip 1, se referă la dependenţa acesteia de alelele HLA-DR4 şi de posibila implicare a mecanismului de imprinting genetic. Astfel, s-a sugerat că prin mecanismul de imprinting matern s-ar putea inactiva alela maternă, determinând pierderea efectului protector al unor gene. Mecanismul de imprinting genetic a fost recent demonstrat pentru gena care specifică factorul 2 de creştere insulinic uman, genă plasată telomeric pe cromosomul 11p, în apropierea genei pentru insulină. Deoarece polimorfismele genei care codifică insulina sunt localizate la nivelul intronilor şi la capetele netranslabile 5′ şi 3′ ale genei, dar nu alterează secvenţele sale codante, s-a presupus că aceste variante alelice pot determina diferenţe în reglarea şi expresia genei.

Polimorfismul genelor IL-1 şi IL-1R în diabetul zaharat de tip 1

Numeroşi alţi loci de susceptibilitate au fost identificaţi şi asociaţi diabetului zaharat de tip 1, printre care 2q12.33, conţinând genele interleukinei 1 1β (IL-1β) şi ale antagonistului receptorului interleukinei IL-1 (IL-1 Ra). Studii ale polimorfismelor genei care specifică interleukina IL-1β (două dimorfisme detectate prin PCR-RFLP şi enzimele Taq I şi Aval) şi ale genei pentru IL-1 Ra (pentamorfism

VNTR), efectuate la subiecţi cu diabet zaharat de tip 1 şi la subiecţi de control au arătat că nu există diferenţe semnificative între aceştia privind IL-1β Taq I şi IL-1β Aval. Din contra, indivizii purtători ai alelei IL-1 Ra 2 sunt semnificativ mai puţin numeroşi în grupul bolnavilor diabetici. În plus, în grupul bolnavilor, indivizii purtători ai alelei alelei IL-1 Ra 2 exprimă semnificativ mai puţin alela IL-1β Taq I 2, comparativ cu subiecţii care nu poartă această alelă. Un asemenea dezechilibru n-a fost regăsit în grupul de control. Aceste rezultate pun în evidenţă frecvenţele diferite ale alelelor IL-1 Ra între bolnavi şi subiecţii sănătoşi. Asocierile alelice IL-1 Ra - IL-1β par specifice indivizilor cu diabet zaharat de tip 1, sugerând ipoteza că un dezechilibru al raportului IL-1 Ra / IL-1β poate juca un rol în patogenia acestei boli (6).

În concluzie, factorii genetici conferă susceptibilitate pentru procesul autoimun care duce la instalarea diabetului zaharat de tip 1. Atât genele din cadrul CMH, cât şi genele non-CMH par să fie implicate în realizarea acestei susceptibilităţi şi probabil că genele CMH pot determina sau imita procesul autoimun îndreptat împotriva unor anumite organe, în timp ce genele non-CMH ar determina mai cu seamă predispoziţia pentru declanşarea procesului autoimun.

Deşi penetranţa medie a unei gene de susceptibilitate pentru diabetul zaharat de tip 1 nu depăşeşte 50%, utilizarea markerilor genetici alături de testele imunologice, ar putea fi utilă în îmbunătăţirea posibilităţilor de stabilire a riscului de apariţie a diabetului zaharat de tip 1.

Mai mult chiar, o mutaţie somatică (probabil într-o celulă implicată în răspunsul imun) ar putea fi factorul " de mediu " necunoscut, care declanşează procesul autoimun pancreatic la indivizii cu susceptibilitate genetică pentru această boală.

În paralel, studii recente au adus dovezi pentru implicarea unor alele care determină o rezistenţă genetică la diabetul zaharat de tip 1. Cu o înţelegere mai profundă a mecanismului de prevenire a bolii, asemenea gene protectoare ar putea fi utilizate pentru terapia genică.

6. Probleme ridicate de genetica bolilor complexe

Datorită complexităţii mecanismelor genetice implicate în determinismul diabetului zaharat de tip 1, rămân încă o serie de aspecte care urmează a fi elucidate. Una dintre cele mai importante probleme de soluţionat este reprezentată de stabilirea dovezilor suficient de elocvente pentru a putea concluziona asupra existenţei unuia sau a mai multor loci de susceptibilitate.

Diabetul zaharat de tip 1 prezintă o largă heterogenitate genetică; ea este determinată de cel puţin câteva mecanisme, printre care, existenţa în populaţie a diferitelor forme de linkage şi posibila implicare a mai multor loci de susceptibilitate, aceştia fiind la rândul lor variabili de la un pacient la altul.

O altă întrebare care necesită răspuns se referă la excluderea unei anumite regiuni ca posibil implicată în determinismul diabetului zaharat de tip 1, din moment ce nu se cunoaşte numărul locilor realmente implicaţi în crearea susceptibilităţii la boală.

De asemenea, precizarea modalităţilor de stabilire a localizării locilor de susceptibilitate, pentru ca aceştia să fie clonaţi şi respectiv caracterizaţi din punct de vedere molecular, rămâne încă o problemă care trebuie soluţionată. Dificultatea legată de acest deziderat rezidă din faptul că nu este posibilă separarea indivizilor din populaţie pe baza tipului de alele purtate. Pentru majoritatea locusurilor de susceptibilitate nu se poate afirma că bolnavii cu diabet zaharat tip 1 prezintă alela mutantă, în timp ce persoanele sănătoase ar prezenta alela normală. În plus, efectul predispozant al alelelor mutante este diferit, unele conferind o susceptibilitate mai mare, în timp ce altele au un efect predispozant mai redus. Aceasta îngreunează identificarea recombinărilor haplotipurilor în familii, care ar facilita delimitarea regiunii ce conţine locusul de susceptibilitate.

Efectele genelor non-HLA sunt relativ slabe. În familiile cu membri afectaţi există un număr redus de cazuri, de obicei numai două, astfel că studiile familiale sunt dificil de efectuat. Dacă aceste gene candidate au sau nu un efect aditiv-sinergic cu celelalte componente genetice posibil implicate şi detaliate anterior, urmează a fi elucidat.

Datele obţinute până în prezent din cercetările genotipurilor umane HLA, precum şi ale altor regiuni genice non-HLA, demonstrează că factorii genetici se implică cu certitudine în etiologia diabetului zaharat tip 1, ei fiind însă de o mare complexitate.

Acţiunea unora dintre locii presupuşi ca diabetogeni ar putea fi independentă pentru unele cazuri, în timp ce în altele ar putea fi cumulativă şi în interacţiune cu alţi factori implicaţi.

Pentru elucidarea acestor aspecte este necesară folosirea mai multor metode de studiu genetic, inclusiv analiza funcţională la nivel molecular.

Este previzibil că perfecţionarea de noi tehnologii în genetica moleculară va conduce la elucidarea necunoscutelor care persistă încă în mecanismele genetice ale diabetului zaharat de tip 1.

Rezumat

Diabetul zaharat este o afecţiune poligenică, multifactorială, iniţiată de o susceptibilitate genetică transformată în boală sub acţiunea factorilor de mediu. Baza genetică este susţinută de caracterul familial al bolii, concordanţa crescută la gemenii monozigoţi, asocierea cu anumite haplotipuri HLA. Numărul genelor implicate este estimat a fi între 11 şi 16. Boala este heterogenă şi poate avea diferite mecanisme patogenice, rezultând mai multe tipuri de diabet, fiecare tip fiind asociat cu anumite mutaţii genice. Gena majoră de susceptibilitate pare să fie localizată pe cromosomul 6, braţul scurt, în cadrul genelor care specifică complexul major de histocompatibilitate (CMH). În cadrul aceluiaşi complex a fost identificată şi o alelă care ar exercita un efect de protecţie. Pe cromosomul 11 este localizată gena care specifică insulina. Alte gene implicate în determinismul bolii sunt plasate pe cromosomii 15, 11, 6-braţul lung, 2, 14.

Bibliografie

1. Atkinson MA, Maclaren NK. What causes diabetes? Sci Am. 1990; 263:62-71.
2. Awata T, Kuzuya T, Matsuda A, Iwamoto Y, Kanazawa Y, Okuyama M, et al. High frequency of aspartic acid at position 57 of HLA-DQ beta-chain in Japanese IDDM patients and nondiabetic subjects. Diabetes 1990; 39:266-269.
3. Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stastny P, Capra JD. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus [see comments]. N Engl J Med 1990; 322:1836-1841.)
4. Beer SF, Heaton DA, Alberti KG, Pyke DA, Leslie RD. Impaired glucose tolerance precedes but does not predict insulin- dependent diabetes mellitus: a study of identical twins. Diabetologia 1990; 33:497-502.
5. Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, Helmuth RC, Fildes N, Bugawan TL, et al. Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. J Immunol 1992; 148:249-258.)
6. Blanche H., J. C. Carel, 1997, (Diabetes & Metabolism, Supplement 1, 1997, vol. 23, pg. 29
7. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1992; 90:2242-2250.)
8. Colle E, Guttmann RD, Fuks A. Insulin-dependent diabetes mellitus is associated with genes that map to the right of the class I RT1.A locus of the major histocompatibility complex of the rat. Diabetes 1986; 35:454-458.
9. Copeman JB, Cucca F, Hearne CM, Cornall RJ, Reed PW, Ronningen KS, et al. Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM7) to chromosome 2q31-q33. Nat.Genet. 1995; 9:80-85.
10. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes [see comments]. Nature 1994; 371:130-136.
11. Degli-Esposti MA, Abraham LJ, McCann V, Spies T, Christiansen FT, Dawkins RL. Ancestral haplotypes reveal the role of the central MHC in the immunogenetics of IDDM. Immunogenetics 1992; 36:345-356.)
12. Erlich HA, Griffith RL, Bugawan TL, Ziegler R, Alper C, Eisenbarth G. Implication of specific DQB1 alleles in genetic susceptibility and resistance by identification of IDDM siblings with novel HLA-DQB1 allele and unusual DR2 and DR1 haplotypes. Diabetes 1991; 40:478-481.)
13. Field LL, Tobias R, Magnus T. A locus on chromosome 15q26 (IDDM3) produces susceptibility to insulin- dependent diabetes mellitus [see comments]. Nat.Genet. 1994; 8:189-194.
14. C. Guja, J. A. Todd, M. Bunce, K. Welsh, S. Marshall, C. Ionescu Târgovişte: The study of IDDM1-HLA DQ Alleles in romanian type 1 diabetic families, J. Român de Diabetologie, vol 7, nr. 3, 1999, pg. 45-48
15. Hashimoto L, Habita C, Beressi JP, Delepine M, Besse C, Cambon-Thomsen A, et al. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent

diabetes mellitus on chromosome 11q [see comments]. Nature 1994; 371:161-164.).
16. Ikegami H, Kawaguchi Y, Yamato E, Kuwata S, Tokunaga K, Noma Y, et al. Analysis by the polymerase chain reaction of histocompatibility leucocyte antigen-DR9-linked susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:1381-1385.
17. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1990; 85:1315-1319.
18. Khalil I, Deschamps I, Lepage V, al-Daccak R, Degos L, Hors J. Dose effect of cis- and trans-encoded HLA-DQ alpha beta heterodimers in IDDM susceptibility. Diabetes 1992; 41:378-384.)
19. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. Diabetes 1993; 42:1351-1363.
20. Luo DF, Bui MM, Muir A, Maclaren NK, Thomson G, She JX. Affected-sib-pair mapping of a novel susceptibility gene to insulin- dependent diabetes mellitus (IDDM8) on chromosome 6q25-q27. Am.J Hum.Genet. 1995; 57:911-919)
21. Mijovic CH, Jenkins D, Jacobs KH, Penny MA, Fletcher JA, Barnett AH. HLA-DQA1 and -DQB1 alleles associated with genetic susceptibility to IDDM in a black population. Diabetes 1991; 40:748-753.)
22. Morel PA, Dorman JS, Todd JA, McDevitt HO, Trucco M. Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain protects against type I diabetes: a family study [published erratum appears in Proc Natl Acad Sci U S A 1989 Feb;86(4):1317]. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1988; 85:8111-8115.
23. Nepom GT, Erlich H. MHC class-II molecules and autoimmunity. Annu.Rev Immunol 1991; 9:493-525:493-525.)
24. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. Diabetologia 1988; 31:747-750.
25. Owerbach D, Gabbay KH. The HOXD8 locus (2q31) is linked to type I diabetes. Interaction with chromosome 6 and 11 disease susceptibility genes. Diabetes 1995; 44:132-136.
26. Penny MA, Jenkins D, Mijovic CH, Jacobs KH, Cavan DA, Yeung VT, et al. Susceptibility to IDDM in a Chinese population. Role of HLA class II alleles. Diabetes 1992; 41:914-919.
27. Pugliese A, Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus: lessons for human autoimmunity. J Lab Clin Med 1992; 120:363-366.
28. Rewers M: Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Molecular genetic testing in mainstream medicine 14: 1-3, 1997
29. Ronningen KS, Gjertsen HA, Iwe T, Spurkland A, Hansen T, Thorsby E. Particular HLA-DQ alpha beta heterodimer associated with IDDM

susceptibility in both DR4-DQw4 Japanese and DR4-DQw8/DRw8-DQw4 whites. Diabetes 1991; 40:759-763.)

30. Ronningen KS, Spurkland A, Tait BD, et al. HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids, and Japanese. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editors. HLA 1991. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1991:713-722.
31. Rotter JI, Vadheim CM, Rimoin DL. Diabetes mellitus. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors. Genetic Basis of Common Diseases. New York: Oxford, 1992:413-481.
32. Sanjeevi CB, Zeidler A, Shaw S, Rotter J, Nepom GT, Costin G, et al. Analysis of HLA-DQA1 and -DQB1 genes in Mexican Americans with insulin- dependent diabetes mellitus. Tissue Antigens. 1993; 42:72-77.
33. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, MacDonald MJ, Gottschall JL, et al. Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. Am.J Hum.Genet. 1988; 43:799-816.)
34. Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1993; 36:371-377.)
35. Todd JA, Bain SC. A practical approach to identification of susceptibility genes for IDDM. Diabetes 1992; 41:1029-1034.)
36. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. Immunol Today 1990; 11:122-129.

CAPITOLUL V

ETIOPATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1

OTILIA MĂRGINEAN, IOANA MICLE

1. Introducere

Creşterea incidenţei DZ tip 1 din ultimii ani ridică noi semne de întrebare asupra ponderii factorilor predictivi de inducere a DZ tip 1: factori genetici sau de mediu, explicând necesitatea elaborării unui model patogenetic de agresare a celulelor β pancreatice şi implicit utilizarea unei terapii adecvate nevoilor dinamice ale organismului.

Diabetul zaharat tip 1 este caracterizat prin leziuni severe ale celulelor β pancreatice care determină insuficienţa secretorie de hormon β insular - insulină. În condiţiile în care 80% din celulele β pancreatice sunt distruse, apare hiperglicemia, cetogeneza şi clinic se instalează DZ tip 1.(Cheţa)

Etiopatogenia bolii este în fapt rezultatul unor mecanisme multifactoriale, complexe şi intricate, implicând predispoziţia genetică şi factori de mediu.

2. Factori genetici

Agregarea familială a cazurilor de DZ tip 1, apariţia bolii în fratrie, precum şi asocierea cu anomalii ereditare sunt argumente clinice importante în favoarea intervenţiei factorilor genetici în DZ tip 1.

Prin tehnici moderne de medicină moleculară s-au identificat antigenele majore de histocompatibilitate implicate în apariţia DZ tip 1. 93% din cazuri prezintă: HLA-DR3 sau DR4, comparativ cu grupul de control (Fig. 5.1.).

S-a constatat că DZ tip 1 asociat cu DR3 poate să apară la orice vârstă, în timp ce DZ tip 1 asociat cu DR4 se regăseşte în special la pacienţii sub 20 ani.

Genele codificatoare, alelele de susceptibilitate se transmit în haplotipuri preferenţiale:

- DR3-B-Bf F1-B18 Cw5;
- DR3-Bfs-B8Cw7;
- DR4-BfS-B15-Cw3.

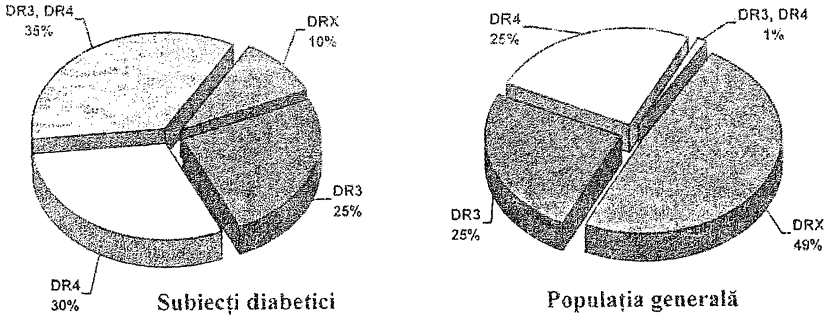


Fig. 5.1. Constelaţia HLA în etiopatogenia DZ tip 1 comparativ cu populaţia generală

3. Factori de mediu

3.1. Infecţiile virale

Încă din 1920, Gunderson a observat incidenţa crescută a DZ tip 1 după o epidemie de parotidită (Drash).

Ulterior, în Europa vestică, s-a constatat incidenţa crescută a DZ tip 1, la copiii cu embriopatie rubeolică.

În prezent, şi alte virusuri în afara celor menţionate sunt încriminate în dereglarea mecanismului imun de toleranţă faţă de celulele β pancreatice: v. rujeolic, v. coxsackie B1, B2, B5; reovirusul tip 3, v. citomegalic, v. varicelo-zosterian.

Mecanismul intim prin care infecţia virală dereglează homeostazia imună a organismului este şi în prezent ipotetic şi include următoarele supoziţii:

Mimarea autoantigenelor. Decarboxilaza acidului glutamic de la nivelul insulelor β pancreatice prezintă homologie cu secvenţe similare a proteinei nestructurale a v. coxsackie B şi cu un antigen din capsida v. rubeolic.

Activarea distrucţiei celulare cu exprimarea perpetuă a antigenelor endocelulare, mecanism realizat de enterovirusuri.

Exprimarea aberantă a antigenelor majore de histocompatibilitate din clasa a II-a la nivelul celulelor β pancreatice, având drept consecinţă devierea răspunsului imun.

Infecţia virală se poate produce în perioada fetală sau post-natal. În cazul infecţiei realizate intrauterin, sistemul imun fetal este imatur, cu specificitate redusă în declanşarea reacţiilor imune agresive, iar imaturitatea funcţională permite infectarea cronică, integrarea virusului în genomul gazdei, cu iniţierea unui proces lent de denaturare proteică care sub acţiunea unor factori precipitanţi poate accelera exprimarea clinică a bolii.

Stresul infecţios declanşat de infecţiile post-natale implică amorsarea reacţiilor imune de apărare în care pionul principal este reprezentat de interleukina 1 (IL 1). Studii actuale experimentale remarcă concordanţa dintre nivelele crescute de IL 1 serice şi accentuarea distrucţie celulelor β insulare (Palmer).

În prezent sunt tot mai multe dovezi care evidenţiază pe lângă mecanismele expuse anterior şi *efectul citopatogenic direct*, al unor virusuri asupra celulelor β

pancreatice (ex. mixovirusuri, v. mononucleozei infecţioase, v. encefalomiocarditei). (Ayoty)

3.2. Factori alimentari

3.2.1 Alimentaţia artificială

Implicarea alimentaţici artificiale în etiopatogenia DZ tip 1 s-a realizat pornind de la constatarea anamnestică că numeroşi copii cu diabet, nu au beneficiat în primele 3 luni de viaţă de alimentaţie naturală.

Ulterior, s-a observat că pacienţii cu DZ recent diagnosticaţi prezintă nivele serice crescute de IgG anti-albumină serică bovină (BSA = bovin serum albumin) comparativ cu lotul de control speculându-se implicarea BSA în deturnarea răspunsului imun (Poppilli).

Anticorpii îndreptaţi împotriva BSA apar în condiţii experimentale la şoarecele diabetic nonobez (NOD) şi la şobolan (BB).

Anticorpii anti BSA sunt direcţionaţi împotriva unui peptid conţinând 17 aminoacizi de la poziţia 152-168 a BSA care sunt denumiţi ABBOS (Karjalainen). Anticorpii antialbumină serică bovină reacţionează încrucişat cu componenta proteică a celulelor β-pancreatice cu care prezintă homologie structurală (Poppilli, Karjalainen).

Prin tehnici de biologie moleculară s-a putut identifica similitudinea structurală dintre secvenţa centrală a BSA, o proteină prezentă la suprafaţa celulelor β-pancreatice, p69 şi antigenele majore de histocompatibilitate din clasa a II-a (codificate de gena HLA-DQ, B1), suspicionându-se idea mecanismului de reacţie încrucişată în procesul de distrucţie a celulelor β insulare.

Secvenţa ABBOS este imunogenă numai la pacienţii HLA II (DR/DQ). ABBOS şi p69 au un epitop (determinant antigenic) comun. Memoria imunologică ABBOS se menţine şi după maturarea intestinală în condiţiile în care cantităţi mari de lapte de vacă sunt absorbite prin intestin.

Betalactoglobulina prezentă în laptele de vacă poate la rândul său determina procesul imun prin agresarea celulelor insulin - secretante.

Betacazeina este componenta din lapte, cel mai recent dovedită ca fiind implicată în apariţia DZ tip 1. Modalitatea intimă prin care se realizează acest lucru este în prezent ipotetică şi implică activarea limfocitelor autoreactive.

În aceste condiţii în care nou născutul sau sugarul mic, cu risc crescut pentru DZ tip 1 (predispoziţie genetică), care din motive obiective, nu poate fi alimentat natural (lapte de mamă) va fi alimentat cu hidrolizate proteice care cel puţin până în prezent par să confere protecţia celulelor β-pancreatice (ex. de lapte: Nutricare).

3.2.2. Ingerarea alimentelor conţinând nitrozamine.

Nitrosaminele prezintă toxicitate directă asupra celulelor beta-insulare posibil prin reducerea dinucleotidului adenin-nicotinamid (NAD) de la nivel celular. Acest efect poate fi stopat prin administrarea de nicotinamidă. Incidenţa crescută a DZ tip 1 la populaţiile nordice care consumă alimentele conservate implică specularea ideii conform căreia conservarea cu fum este un factor de risc pentru DZ tip 1.

3.3 Factori materno-fetali

Studii populaţionale, analitice au evidenţiat asocierea dintre incompatibilitatea de grup sanguin între mamă şi copil şi riscul crescut de apariţie a DZ tip 1. (Dalquist). Mecanismul prin care se produce această asociaţie este neclar. Copiii decedaţi cu eritroblastoză fetală, ca formă severă de incompatibilitate sanguină, prezintă semne de hiperinsulinemie şi hiperplazia insulelor pancreatice.

În 1995 s-a identificat prezenţa celulelor HLA – DQ B1 la pacienţii care au dezvoltat incompatibilitate în sistemul Rh, adică, a alelelor asociate cu prezenţa DZ tip 1. (Vilden)

4. Factori imunologici

Mecanismul prin care celulele insulin secretante sunt distruse, este mediat imunologic şi are la bază ruperea toleranţei imune faţă de self.

În prezent este unanim acceptată idea că procesul patologic derulat în DZ tip 1 precede cu câţiva ani debutul clinic al bolii.

Răspunsul imun normal implică identificarea antigenului (Ag), înglobarea acestuia în celula prezentatoare de Ag (APC – antigen presenting cell) – (cel mai frecvent reprezentată de macrofag), care realizează digestia parţială antigenului cu evidenţierea structurii imunogene. (Fig. 5.2.)

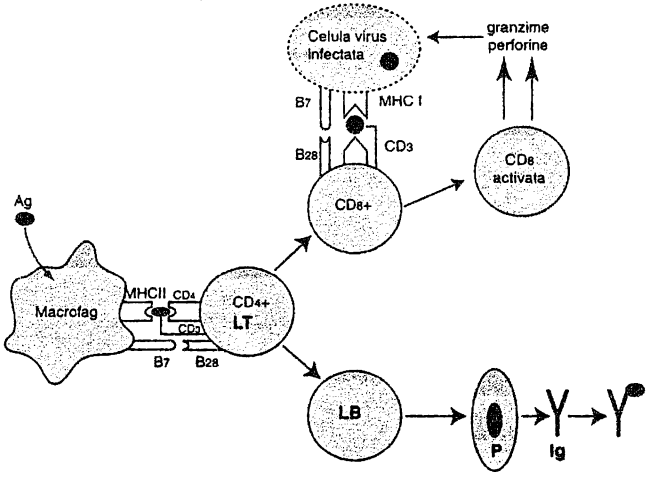


Fig. 5.2. Răspunsul imunologic normal

MHC I şi MHC II - antigene majore de histocompatibilitate din Clasa I şi a II-a
CD3 - receptor de antigene
CD4 - receptor pentru antigene majore de histocompatibilitate din clasa a II-a
B_7 şi B_{28} molecule costimulative
LT CD_4 - limfocit T helper
LB - limfocit B
P - plasmocit
Ig - imunoglobulină
LT CD8 - limfocit T citotoxic supresor

Bulversarea procesului de identificare şi/sau eliminare a antigenelor (exo/ endogene) se poate realiza la orice nivel. De exemplu, o prezentare a antigenelor într-o manieră aberantă, efectuată de APC neprofesionale, care exprimă anormal antigene majore de histocompatibilitate şi deturnează răspunsul anticorpic spre autoagresiune; prezenţa unei stimulări aberante a populaţiei celulare B cu răspuns anticorpic agresiv sau activare celulară exacerbată a populaţiei citotoxice a limfocitelor T (LT), cu evidenţierea unor structuri endocelulare care la rândul lor, în anumite situaţii, pot fi recunoscute ca Ag.

În cazul DZ tip 1 deşi este încă discutat factorul iniţiator (infecţios, alimentar, materno-fetal etc.) al procesului patologic derulat pancreatic, este unanimă constatarea că mecanismul de distrugere al celulelor β-pancreatice este de tip autoimun. Pentru susţinerea existenţei procesului autoimun, Milgrave şi Witebsy au propus în 1962 criteriile prin care este definită o boală autoimună, care sunt valabile şi astăzi (Ionescu Târgovişte):

- evidenţierea autoanticorpilor circulanţi sau fixaţi pe celule;
- identificarea autoantigenului;
- prezenţa infiltratului limfoplasmocitar şi mononuclear la nivelul unui organ sau ţesut ţintă;
- reproducerea bolii prin transfer de ser sau limfocite de la persoanele afectate.

4.1. Argumente în favoarea mecanismului imun

Diabetul zaharat tip 1 la copil şi adolescent este o boală autoimună şi acest fapt este certificat prin argumente clinice, histologice, imunologice şi experimentale (realizate pe model animal).

4.1.1. Argumente clinice.

Acestea s-au bazat pe observaţia clinică conform căreia pacienţii cu DZ tip 1 asociază frecvent alte manifestări autoimune, simultane sau consecutive depistării diabetului zaharat precum şi incidenţa crescută a maladiilor autoimune la rudele de gradul I a pacienţilor cu DZ tip 1.

4.1.2. Argumente histologice

La pacienţii decedaţi în primele 6 luni de la diagnosticarea DZ tip 1 s-a constatat prezenţa unui infiltrat limfoplasmocitar abundent la nivelul pancreasului care sufocă celulele β. Cuantificarea leziunilor morfologice dar mai ales stabilirea secvenţialităţii în producerea lor s-a realizat pe model animal, cu ajutorul cupelor histologice analizate prin metode imunohistochimice. În această manieră laborioasă s-au descris stadii evolutive ale pancreatitei autoimune (Fig. 5.3. după Jansen) .

În stadiul 0 celulele β–pancreatice sunt indemne şi spaţiu perivascular păstrat.

În stadiul 1 se constată dilatarea spaţiului perivascular, tumefierea celulelor endoteliale şi apariţia celulelor dendritice. Acestea reprezintă cele mai performante celule prezentatoare de antigen, denumirea de dendritice fiind cauzată de aspectul morfologic celular cu numeroase prelungiri.

În stadiul 2 al procesului de "insulinită" se produce acumularea periinsulară de celule dendritice şi macrofage .

Stadiul 3 se caracterizează prin prezenţa modificărilor din stadiul 2 la care se

adaugă limfocitele cantonate parainsular .

În stadiul 4 macrofagele activate şi limfocitele sunt localizate periinsular.

În stadiul 5 limfocitele B domină tabloul histologic; insula β–pancreatică este aproape blocată de afluxul de celule inflamatorii şi imune.

Stadiul 6 – final, este reprezentat de absenţa celulelor β pancreatice ca urmare a distrugerii lor prin procesul local de "insulinită".

În fazele iniţiale de boală, ca mecanism compensator al distrucţiei pancreatice, este posibilă formarea de noi insule pancreatice atât α cât şi β. Insulele nou formate de tip β, faţă de cele α sunt supuse procesului inflamator distructiv pancreatic; de aceea în evoluţie la nivelul pancreasului se găsesc numai celule α (glucagon productive) şi celule care produc peptidul pancreatic.

Între distrucţia celulelor β şi regenerarea lor există un decalaj, predominând distrucţia. Puţinele celule β rămase prezintă semne de activare celulară prin solicitare intensă, proces care stă la baza exprimării în mod continuu al autoantigenelor cu perpetuarea procesului inflamator agresiv până la distrugerea totală a insulelor β-pancreatice.

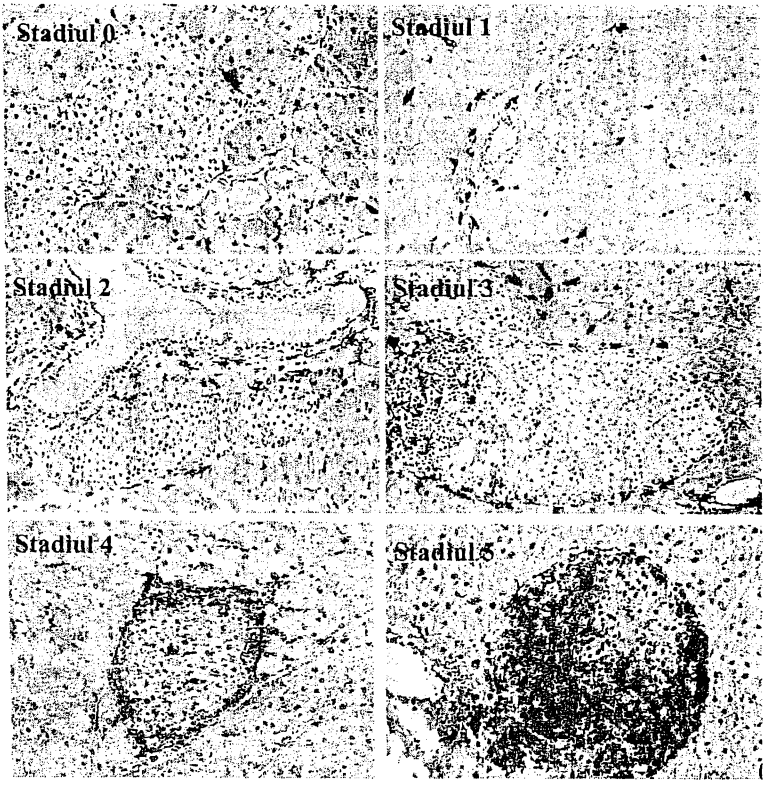


Fig. 5.3. Stadiile 0 - 5 ale pancreatitei autoimune în colorație ER-MP23 (S0 x 160, S1 x 160, S2 x 160, S3 x 250, S4 x 250, S5 x 250)

4.1.3 Argumente experimentale

Pentru descifrarea mecanismului patogenetic prezent în DZ tip 1 se utilizează două modele animale, şoarecele diabetic non-obez (NOD) şi şobolanul BB (Biobrunding). Cele două tipuri experimentale sunt diferite în ceea ce priveşte tabloul imunologic.

Şobolanul BB devine diabetic la scurt timp după instalarea pubertăţii şi prezintă o limfopenie selectivă (LT), preponderentă pentru limfocitele citotoxice care sunt absente în periferie.

În această situaţie este greu de explicat veriga cheie a mecanismului de distrucţie a celulelor β pancreatice.

4.1.4. Argumente genetice

Recunoaşterea antigenelor de către LT CD4+ se realizează prin intermediul sistemului HLA. Acesta este localizat la nivelul cromozomului 6 iar structura întregului sistem HLA este redat în Fig. 5.4.

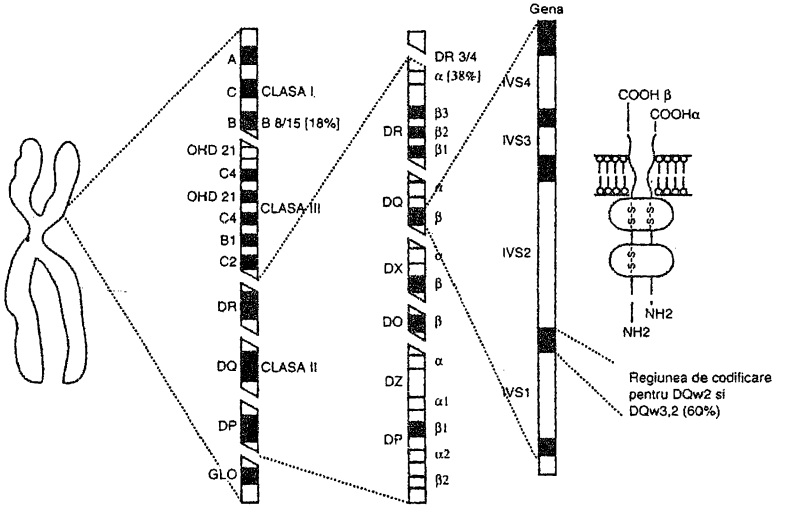


Fig. 5.4. Structura sistemului HLA

O anumită structură HLA va activa o clonă specifică de limfocite.

O secvenţă HLA codificată de gene diabetogene va determina activarea unei clone CD4 autoreactive.

Gena DQ B1* 0303 asociată cu DQ B1*0301 şi cu DQ A1* 0501 poate de asemenea induce fenotipul de DZ tip 1.

Există variaţii rasiale în structura şi combinaţiile genetice care determină HLA.

Pentru albi, HLA-DQ la care lanţul α prezintă arginină în poziţia 52 (Arg52+) şi lanţul β prezintă absenţa acidului aspartic în poziţia 57 (Asp 57-), DZ tip 1 se regăseşte în proporţie de 97%.

Anticorpii antiinsulinici (IgG) cu titru ridicat asociază un sistem HLA B15, în timp ce pacienţii cu HLA B8 prezintă o incidenţă crescută a reacţiilor alergice la insulină.

4.1.5. Argumente imunologice.

Progresele medicale din ultimele decenii nu au putut evidenţia un factor unic, clar, de distrugere a celulelor β pancreatice dar prin metode recente, de imunohistochimie, de fenotipare celulară au evidenţiat modificările locale şi serice din DZ tip 1 şi implicarea profundă a imunităţii specifice (umorale şi celulare) cât şi a celei nespecifice, rolul citokinelor ca produşi de mediere intercelulară, precum şi a apoptozei care reprezintă procesul de moarte celulară programată.

S-a demonstrat clar că distrucţia celulelor β este posibilă în condiţiile în care apare dezechilibrul imun cu ruperea toleranţei faţă de self (Fig. 5.5.)

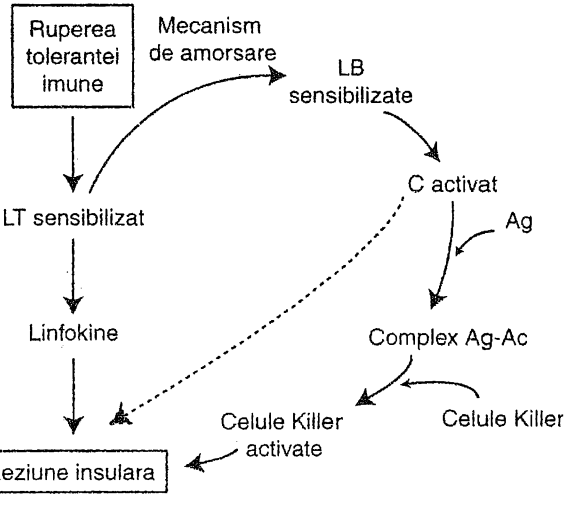


Fig. 5.5. Mecanismul imunologic de lezare a celulelor β insulare

4.2. Modificările imunologice în DZ tip 1

Modificările imunologice sunt complexe, vizând imunitatea specifică umorală şi celulară, precum şi imunitatea nespecifică, variaţii ale citokinelor şi modificarea apoptozei.

4.2.1. Implicarea imunităţii specifice umorale

Markerul biologic al imunităţii umorale este reprezentat de evidenţierea autoanticorpilor.

A. Anticorpii anticelule insulare (ICA = insular cell antibody), reprezintă autoanticorpii îndreptaţi împotriva citoplasmei sau componentelor celulare ale celulei β-pancreatice. Nu este încă precizat dacă ei aparţin clasei IgG2 (anticorpi

monoclonali) sau dacă sunt policlonali (caz în care ICA rezultă prin stimulare nespecifică ca produs de secreţie al mai multor clone celulare).

Acest tip de anticorpi se găsesc în cantităţi mari în faza evolutivă de prediabet. După aproximativ 10 ani de evoluţie titrul lor scade, demonstrând că prezenţa lor în ser reprezintă un proces activ derulat pancreatic.

Antigenul care determină apariţia ICA este de tip gangliozid având în compoziţia lui acid sialic (GT3 şi GT1).

Pacienţii cu DZ non insulinodependent (tip 2) şi care prezintă ICA, în procent de 5-10% vor deveni în evoluţie insulinodependenţi (insulinonecesitanţi).

ICA pot fi de mai multe feluri:

a. Anticorpii anti-GAD sunt anticorpi antiinsulari contra proteinei de 64 kD. Proteina 64 kD are o structură asemănătoare cu decarboxilaza acidului glutamic (GAD). GAD există sub două forme, GAD67 şi GAD65. Ambele variante prezintă analogie structurală cu proteina P2C din structura v. Coxakie B. Acest tip de anticorpi apar în proporţie de 80% în fazele preclinice ale DZ tip 1, având o specificitate crescută faţă de ICA.

b. Anticorpii antiproteină 37kD/40kD reprezintă anticorpi formaţi contra proteinelor rezultate din fragmentarea structurii 64kD. Aceşti anticorpi au aceeaşi semnificaţie ca şi GAD.

c. Anticorpii antiproteină 38kD sunt prezenţi în proporţie de 30% din pacienţii cu DZ tip 1 recent diagnosticaţi. Acest tip de anticorpi este îndreptat împotriva membranei endocelulare secretoare de insulină. (Dejica)

d. Anticorpii anticarboxipeptidază sunt regăsiţi la 25% din pacienţii aflaţi în faza evolutivă de prediabet.

e. Autoanticorpi a căror semnificaţie este puţin cunoscută. Se discută în prezent de detectarea în serul pacienţilor cu DZ tip 1 a anticorpilor antialbumină, antitubulină dar fără a preciza clar semnificaţia şi implicarea acestora în patogenia DZ tip 1.

B. Anticorpii antisuprafaţa celulelor insulare (ICSA = insular cell surface antibody). Au fost identificaţi în anul 1975 la pacienţii cu DZ tip 1 recent diagnosticaţi şi au fost regăsiţi în aceste cazuri în proporţie de 70-80%. Ei sunt prezenţi în 25% din cazuri la rudele de gradul I ale pacienţilor cu DZ tip 1. Titrul lor scade în evoluţie pe măsură ce sunt distruse celulele β pancreatice. Antigenul care determină apariţia ICSA este reprezentat de o structură membranară glicoproteică.

C. Anticorpii antiinsulinici (IAA = insulin against antibody). Au fost identificaţi în anul 1974 la pacienţii cu DZ tip 1 recent diagnosticaţi şi înaintea tratamentului cu insulină exogenă. IAA sunt prezenţi într-un procent de 18-50% din cazurile nou diagnosticate de DZ tip 1 în asociere cu ICA şi apar ca produs de secreţie a unei clone aberante de limfocite B.

În condiţiile noilor descoperiri ale medicinei moleculare s-a demonstrat prezenţa unei reacţii încrucişate între IAA şi proteina P73 a retrovirusului 3.

D. Anticorpii antireceptor insulinic, sunt regăsiţi sub 2 forme:

- tipul A, apare la femei tinere între 12-24 ani care prezintă hirsutism şi ovar polichistic şi implică scăderea numărului de receptori insulinici.
- tipul B – este întâlnit la pacienţii de peste 30 ani (AAN, anticorpi antiADN

prezenţi). În aceste cazuri s-au evidenţiat inhibitori ai receptorului insulinic de pe majoritatea celulelor (monocite, adipocite, hepatocite). Anticorpii aparţin clasei IgG, foarte rar IgM şi blochează specific receptorul de insulină fără a-l influenţa pe cel de glucagon. Pacienţii manifestă insulinorezistenţă necesitând doze mari de insulină iar în unele cazuri poate apare hipoglicemie. (Dejica)

E. Alte tipuri de autoanticorpi. Pacienţii cu DZ tip 1 care dezvoltă în evoluţie poliendocrinopatii şi/sau alte manifestări autoimune pot prezenta:

- anticorpi antimicrosomali tiroidieni;
- anticorpi antisuprarenali;
- anticorpi anticelulă parietală gastrică;
- factor reumatoid;
- anticorpi antinucleari.

4.2.2. Implicarea imunităţii specifice celulare

Imunitatea celulară reprezintă pivotul central de amorsare a mecanismului imun de agresare β celulară deoarece limfocitul T helper inductor (CD4), în urma stimulării antigenice, va da semnalul corespunzător sau aberant de acţiune a elementelor imune.

În plus, imunitatea celulară intervine în perpetuarea procesului autoimun local până la completa distrucţie a celulelor pancreatice.

Limfocitele T izolate de la pacienţii cu DZ tip 1 sunt activate, prezentând pe membrană markerii activării (CD3 HLA-DR+) ca şi subseturile limfocitare CD4 şi CD8 care exprimă CD25 corespunzătoare receptorului pentru IL2.

Studiile efectuate pe gemeni dintre care unul prezenta diabet iar celălalt nu, au evidenţiat că pacienţii cu DZ tip 1 au procent crescut de limfocite T naive (CD4 RA+) comparativ cu persoanele indemne la care predominant se găsesc limfocite cu memorie (CD4 Ro+) (Peakmann).

Procentul crescut de limfocite CD4 RA+ permite instruirea limfocitară prioritar spre fenotipul Th1 cu inducerea autoimunităţii.

4.2.3. Imunitatea nespecifică

Cuprinde complementul, fagocitele şi celulele nativ ucigaşe.

A. Complementul reprezintă un grup de proteine serice care se activează în cascadă în urma formării complexelor Ag-Ac. Intervine în liza celulară (bacterioliză, citoliză imună, hemoliză), participă la fagocitoză, opsonizare şi chemotaxie. În DZ tip 1, rolul complementului nu este foarte bine cuantificat în prezent.

B. Celulele nativ ucigaşe (natural killer = NK). NK reprezintă limfocite de origine timică capabile să producă citoliza unor celule virus infectate sau tumorale, cunoscute ca non-self, fără intermedierea antigenelor majore de histocompatibilitate.

Liza celulară indusă de celulele NK nu necesită prezenţa complementului. NK-urile "ucid" celule virus-infectate armate cu anticorpi prin mecanism ADCC (antibody dependent cell citotoxicity).

Celulele NK reprezintă cea de-a doua linie de apărare şi supraveghere imună deoarece ele sesizează selful modificat fără intervenţia antigenelor majore de histocompatibilitate.

Pacienţii cu DZ tip 1 prezintă o diminuare în capacitatea de supraveghere a acestui sistem în faza iniţială de boală şi ulterior, o deturnare a răspunsului litic prin exacerbarea citolizei prin ADCC.

4.2.4. Citokinele

Citokinele reprezintă substanţe chimice secretate de limfocitele şi macrofagele activate şi au un rol în medierea răspunsului imun. O parte din aceşti produşi de secreţie modulează activitatea altor tipuri celulare sau induc modificări litice directe la nivelul unor celule reperate ca non-self. Iniţial, citokinele au fost denumite limfokine şi monokine în funcţie de sursa celulară care le producea, ulterior citokinele cu rol de mediator au fost intitulate interleukine, fiind numerotate de la 1-15 iar citokinele cu acţiune directă pe structuri non-self, au fost denumite în funcţie de acţiunea pe care o desfăşoară (ex. TNF = factor de necroză tumorală).

A. Interferonul

a. Interferonul α. Una din cele mai importante substanţe endogene cu efect antiviral este interferonul alfa (INFα). Toate celulele organismului pot secreta INFα. Producerea lui reprezintă un mecanism de altruism celular în sensul că o celulă virus infectată elaborează interferon, pe care îl deversează în spaţiul pericelular pentru protecţia celulelor învecinate şi nu pentru propria protecţie (celula producătoare fiind eliminată).

Producerea de INFα se realizează şi în condiţii de ischemie şi hipoxemie.

Există mai multe feluri de INFα în funcţie de ţesutul în care se elaborează, subtipurile rezultate fiind datorate acţiunii unei proteine nucleare denumită S1-nuclează.

Spre deosebire de persoanele indemne, la nivelul pancreasului pacienţilor cu DZ tip 1 recent diagnosticaţi, este prezent INF de tip 5α puţin eficient în protecţia celulară.

b. Interferonul γ Spre deosebire de INFα, forma γ este produsă doar de câteva tipuri celulare: celulele Th1, celulele T cu proprietăţi citotoxic-supresoare CD8, celule T cu receptor pentru antigen de tip ancestral (γ, δ) şi celule NK. (Păunescu)

Stimulul principal în elaborarea INFγ este reprezentat de superantigene şi mitogeni.

Acţiunea INFγ se realizează asupra monocitelor şi macrofagelor prin creşterea capacităţii de procesare a antigenelor, creşterea metabolismului oxidativ şi producerea de radicali liberi ai oxigenului. Aditiv, INFγ creşte producţia de IL1, TNF şi IL6, cunoscuţi ca mediatori solubili ai inflamaţiei. Pacienţii cu DZ tip 1 secretă o cantitate sporită de Interferon γ care deturnează răspunsul imun spre autodistrugere.

S-a constatat că determinarea INFγ poate fi factor de predicţie în apariţia DZ tip 1, creşterea de interferon precedând cu 1-2 ani apariţia clinică a DZ tip 1. (Johnson)

B. Factorul de necroză tumorală (TNF- tumor necrosis factor)

a. Tumor necrosis factor α (TNFα) este secretat de limfocite (T, B), celule NK,

monocite macrofage.

Denumirea de TNF decurge din acţiunea lor principală de necroză tumorală, dar efectul citolitic celular nu se datorează strict prin acţiune directă ci prin intermediul hipoxemiei induse local prin declanşarea coagulării locale şi obstruarea vaselor. TNF potenţează activitatea NK şi sinteza policlonală de imunoglobuline. La pacienţii cu DZ tip 1, TNF este modificat. (Martin)

b. Limfotoxina sau TNFβ este secretat numai de limfocite.

Acţiunea TNF, atât α cât şi β, se realizează prin cuplarea TNF la receptorul membranar (TNF-R). Există două tipuri de receptori α şi β, corespunzătoare celor două forme de TNF, dar legarea acestora la receptor se realizează fără discriminări de formă. Receptorii β mediază citoliza, iar cei α au proprietăţi imunoreglatorii.

La pacienţii cu DZ tip 1, TNF β este regăsit în cantităţi crescute.

4.2.5. Apoptoza

Reprezintă moartea celulară fiziologică sau programată şi este un proces genetic controlat. Apoptoza se deosebeşte de necroză care reprezintă moartea celulară indusă exogen. Apoptoza se desfăşoară în etape (condensarea cromatinei, fragmentarea nucleului, "zbârcirea" membranară şi în final, fagocitoza realizată de sistemul monocito-macrofagic). Fagocitoza celulelor apoptotice se diferenţiază de fagocitoza realizată asupra germenilor sau celulelor infectate.

Interleukina 1, TNFα, INFγ, realizează în mod fiziologic un feedback negativ în apoptoză. (Păunescu) În DZ tip 1 aceste citokine sunt modificate, ceea ce implică bulversarea apoptozei. (Martin)

4.3. Mecanismul patogenic de distrucţie al celulelor β–pancreatice

Agresarea celulelor β pancreatice se realizează după un scenariu destul de bine descifrat în prezent.

Mecanismul de distrucţie al celulelor β pancreatice poate fi schematizat ca în Fig. 5.6.

Un factor de mediu precipitant (frecvent viral) cu efect citopatogen direct poate facilita un răspuns imun autoagresiv prin expunerea masivă a antigenelor intracelulare. La agresiunea virală directă organismul elaborează o serie de substanţe menite să limiteze efectele citopatogenice (de ex. INFα). La copiii cu DZ tip 1 efectul protectiv antiviral la nivel pancreatic este scăzut.

Factorii de mediu variaţi pot induce denaturarea structurilor proprii (în non-self) şi recunoaşterea lor de elementele imune ca fiind străine organismului. Distingerea dintre self şi non-self se desfăşoară în prima etapă sub acţiunea celulelor prezentatoare de antigen (APC). APC profesionale procesează antigenul şi evidenţiază partea imunogenă. La ora actuală se insistă asupra rolului pe care celulele dendritice (DC) îl au în deturnarea procesului imun.

Celulele dendritice sunt APC profesionale care apar în stadiul histologic 1 şi, prin citokinele secretate, au capacitatea de a influenţa dezvoltarea răspunsului imun

preponderent spre imunitate predominent umorală sau celulară (Cuzic). În urma stimulării virale celulele dendritice produc INFα, IL12, TNFα şi GM-CSF. Sub acţiunea DC răspunsul imun se comutează spre tipul Th1 şi sinteză de IgG2 (ICA sunt de tip IgG2).

În prezent se discută rolul pe care aceste celule îl au în generarea limfocitelor cu memorie (defective la pacienţii cu DZ tip 1). Sub acţiunea IL12 şi a citokinelor emise de DC, limfocitele inductiv-ajutătoare (CD4 +) naive (Th0) sunt direcţionate spre fenotipul Th1. Sub acţiunea citokinelor secretate de Th1 se produce, secvenţial, creşterea activităţii citotoxice a limfocitelor T (CD8+) şi a monocitelor.

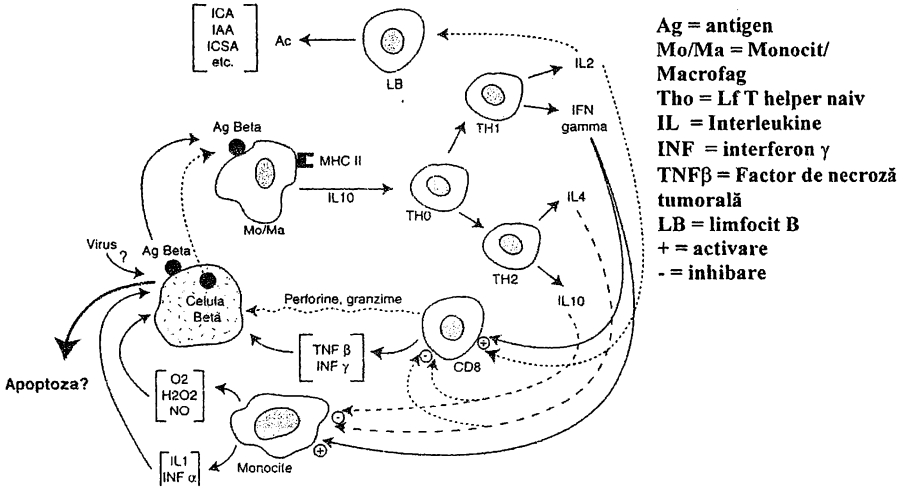


Fig. 5.6. Verigile posibile ale distrucţiei celulelor β pancreatice

Limfocitele CD8 au acţiune citotoxică asupra celulelor β pancreatice, exercitată prin mecanism direct (eliberare de granzime şi perforine) şi indirect (prin intermediul TNFβ şi IFNγ).

Monocitele activate produc oxid nitric şi radicali liberi de oxigen, substanţe cu acţiune litică importantă.

Sub acţiunea concertată a citokinelor menţionate, celula β pancreatică este lizată eliberând componente endocelulare receptate de sistemul imun ca non-self. În consecinţă se eliberează anticorpi specifici ca verigi intermediare ale mecanismului ADCC (antibody dependent celular citotoxicity) cu perpetuarea agresiunii contra celulelor β până la distrucţia lor totală.

Proteinele endocelulare sunt recunoscute ca non-self cu ajutorul MHC din clasa I, iar cele exogene de MHC din clasa a II-a.

Exprimarea aberantă a MHC din clasa a II-a în locul celei din clasa I-a, cu amorsarea lanţului patogenetic de distrucţie a celulelor β pancreatice, are la bază anomalii ale genelor codificatoare asociate procesării antigenelor (Yu Hx)

Factorii de mediu diabetogen induc alchilarea ADN-ului şi posibil evidenţierea unor proteine de transport asociate prezentării antigenice (TAP – transporting protein antibody) aberante.

Derularea lanţului patogenetic este posibilă şi datorită faptului că pacienţii cu DZ tip 1 au un procent crescut de limfocite T naive, care pot fi instruite spre fenotipul Th1.

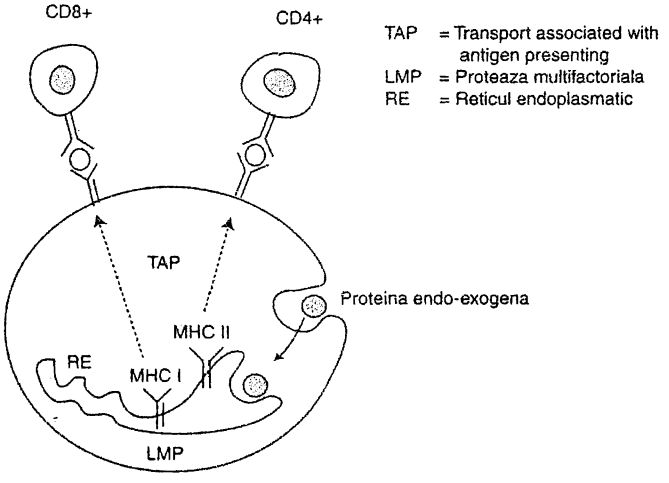


Fig. 5.7. Importanţa TAP în prezentarea antigenelor

5. Concluzii

Pe un fond de *predispoziţie genetică*, intervenţia unui *factor declanşator* (viral, alimentar), iniţiază procesul autoimun. Acest proces determină distrucţia progresivă a celulelor β pancreatice iar în momentul apariţiei unui *factor precipitant* (creşterea necesarului insulinic prin stres psihic, temperatură ambientală scăzută) DZ devine manifest clinic.

6. Aplicaţii practice

Pe lângă înţelegerea lanţului intim de producere a bolii , mecanismul imunologic prezentat are importanţă pentru că permite:

- o încadrare clinico-evolutivă mai bună;
- abordarea terapeutică nouă în vederea prelungirii cât mai mult posibil a perioadei de remisiune;
- speranţa unei profilaxii eficiente a DZ tip 1.

7. Aspecte diagnostice

Noţiunea de prediabet implică posibilitatea de a anticipa apariţia DZ tip 1 la o populaţie cu risc crescut.

În prezent, pentru încadrarea în prediabet, sunt necesare următoarele criterii:
Clinice: DZ tip 1 la rudele de gradul I
Genetice: prezența HLA DR3, DR4, DQ
Imunologice: prezența anomaliilor imune cu determinarea autoanticorpilor (ICA, GAD, ICSA, IAA)
Biochimice: perturbarea testului la glucoză administrată i.v.

În prezent, prediabetul se poate separa în 3 stadii evolutive:
1. prediabet precoce:
   - rudele de gradul I a pacienților cu DZ tip 1
   - ICA, IAA, ICSA, GAD – prezente
   - faza precoce de eliberare a insulinei – neafectată (la test i.v. cu glucoză)
2. prediabet avansat:
   - modificările din grupa (1) la care se adaugă
   - scăderea eliberării precoce a insulinei
3. prediabet veritabil:
   - modificările din grupa (2) și
   - scăderea severă a eliberării de insulină.

Bibliografie

Ayoty H., Hiltunen M, Knips M, Laakkonen M., Vahasalea P, Karjalmain J., Koskela P., Raiveinen M., Leinikkei P., Hory T., Kerbolne H.A. and the Childhood Diabetes in Finland Study. A perspective Study of the Rol of Coxachie β and other Enterovinoes Infection in the Pathogenesis of IDDM. Diabetes 1995, 44, 652-58.

Cheța D. Interrelații imunometabolice. Ed. Academiei – București 1987.

Cuzic S., Ritz E, Waldherr R. Dendritic cells in glomerulonefritis. Virchow archiv B. cell Pathol 1992 62. 357-363.

Dalquist E., Kallen B. Maternal Childhood grup incompatibility and others perinatal events increase the risc for early onset type I diabetes mellitus. Diabetologia 1992 35 671-5.

Dejica D. – Tratat de imunologie clinică, Ed. Dacia, 1998, 147-160.

Drash Allan "Virus et diabete de type 1 in Diabetologie Pratique Paul Czernichow, 1998 Edit Doin, 52-62.

Jansen A., Homo-Delarche F., Hooijkaar H., Lennen P., Dardenne M., Drexhage H. Immunohistochemical characterization of monocytes macrophages and dendritic cells involved in the initiation of the insulinitis and beta cell distruction in Node mice .Diabetes Vol.43-1994, 669-674.

Johnson M. How interpherons fight disease Scientific American 1994-270,p.40-41.

Karjalainen J., Julio M. M., Kuip M., Jlonen J., Robinsen B. H., Dosch H.M. A bovine albumin as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. The new England Journal of medicine 1992 vol. 327, nr.5, 302-307 .

Martin CJ, Greend, Cottertg: Dicing with Death: dissecting the components of the

apoptosis machinery. Trends biochemie Sci 1994 19, 26-27.

Palmer JP, Helquist S, Spinas GA, Milvig J. Interaction of β cell activity and H Concentration and ex time in instaled not islets of Langerhans. Diabetes 1989; 38, 1211-6.

Păunescu V., Tatu C., Stănescu D., Medrea D. Imunologie-Concepte fundamentale şi aplicative, Editura Helicon, 199, p.519

Peakmann M., Alviggi L, Hussain M, Lo Simone, Howa M., Leslie D., Vergani D. Increase expression of T-cell markers immunological memory associated with protection from Type I Diabetes.Diabetes Vol.43 May 1994

Poppilli P. - Cow's milk and Type Diabetes: new evidence about β casein. Practical Diabetes international 1998. Vol.15, nr.2 49/50.

Vilden J., Lindblern B. HLA phenotype and severe Rh D immunisation tissue Antigen 1995 46 313-5.

Yu Hx, Thai Ac, Chan Sh. HLA microsatelite association with insulin dependent diabetes mellitus. Singaporean Chinese. Hurn. Immunol. Sept. 1999, 60, 9, 894-900.

CAPITOLUL VI

DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPIL ŞI ADOLESCENT

IOANA MICLE, ELENA POP

Diagnosticul DZ de tip 1 nu ridică probleme deosebite în faţa unui tablou clinic sugestiv (poliurie, polidipsie), singura condiţie este ca medicul care face consultaţia să se gândească la acest diagnostic.

La copil, având în vedere numărul mare de cazuri diagnosticate în stadiu avansat de evoluţie a bolii (cetoacidoză), se pare că diagnosticul precoce al acestei afecţiuni este cu atât mai dificil cu cât vârsta este mai mică.

Adultul conştientizează faptul că a devenit poliuric, polidipsic, se îngrijorează, şi se adresează medicului de familie.

Diabetul zaharat tip 1 şi 2 la adult este o afecţiune cu incidenţă şi prevalenţă mare (2 – 3%), astfel că medicul de familie poate fi confruntat frecvent cu acest diagnostic (oferă consultaţie unui pacient diabetic cel puţin o dată pe lună), iar bolnavul (adult) cu acuze clare de poliurie, polidipsie, uşurează mult sarcina medicului în stabilirea diagnosticului.

Dificultatea diagnosticului de DZ tip 1 la copil, este legată de cei trei factori cu rol important în diagnostic: *pacient, familie, medic.*

Diagnosticul de diabet **la vârsta de sugar** este excepţional. Sugarul, dependent de mamă în ceea ce priveşte aportul hidric, se poate deshidrata prin poliurie şi fără un aport hidric suplimentar. Mama observă (sau nu) că scutecele sunt mereu ude şi sugarul "se repede" la biberonul cu ceai. În aceste condiţii, ea se va adresa pediatrului acuzând mai degrabă agitaţia copilului.

La copilul mic şi preşcolar tot mama sau persoanele care îl îngrijesc (acasă sau în colectivităţi) trebuie să remarce că a apărut enurezisul după o perioadă de control sfincterian, şi copilului îi este mai tot timpul sete. De obicei la această vârstă sunt implicate mai multe persoane (dacă mama lucrează) în îngrijirea copilului. Depinde de simţul lor de observaţie, de comunicarea dintre ele pentru ca aceste semne (poliuria, polidipsia) să fie sesizate.

Copilul şcolar este independent în a-şi satisface senzaţia de sete, nu mai este urmărit în permanenţă de adulţii din anturaj. El este polidipsic dar nu conştientizează acest lucru (bea apă pentru simplul fapt că îi este sete), motiv pentru care nici nu-l comunică.

Şi la această vârstă, tot familia trebuie să observe polidipsia, poliuria copilului. Foarte rar adresabilitatea la medic se face pentru aceste simptome sugestive pentru

diagnosticul de DZ. De obicei adresabilitatea la medic se face pentru scădere ponderală, fatigabilitate, inapetenţă.

Datorită incidenţei scăzute a DZ tip 1 - aproximativ 3,5 – 4 /100.000 de copii şi a prevalenţei la fel de scăzute a acestui diagnostic la vârsta copilăriei, un medic de familie de – a lungul întregii sale cariere profesionale, poate să nu urmărească şi cu atât mai mult să nu diagnosticheze nici un caz de DZ la copil.

Din motivele amintite, pentru diagnosticul precoce al DZ tip 1, medicul trebuie să se gândească la acest diagnostic, şi să facă o anamneză activă, întrebând mama despre simptomele caracteristice (poliurie, polidipsie) în faţa oricărui copil cu:

- simptomatologie nespecifică într-o perioadă epidemică virală, ce poate constitui un factor precipitant al debutului diabetului;
- semne de deshidratare fără vărsături şi diaree mai ales la sugar şi copilul mic;
- enurezis,
- scădere ponderală cu polifagie sau inapetenţă (mai frecventă la copil);
- fatigabilitate inexplicabilă;
- polipnee, fără modificări fizice pulmonare;
- infecţii cutanate piogene, candidoze bucale sau vaginale rebele la tratament (acest aspect este mai rar întâlnit la copil, mai frecvent la adult).

În toate situaţiile enunţate anterior, cu atât mai mult cu cât examenul clinic pe aparate şi sisteme este normal, efectuarea glicemiei şi glicozuriei, stabilesc diagnosticul.

Această lungă introducere la acest capitol, am considerat-o necesară nu ca pe o pledoarie în apărarea medicilor pediatri implicaţi în diagnosticul precoce al diabetului la copil, ci pentru a motiva de ce acest diagnostic este mai dificil de stabilit precoce la copil decât la adult.

1. Diagnosticul clinic

Simptomatologia clinică a bolii este secundară:

- **hiperglicemiei** (poliurie, polidipsie)
- **carenţei insulinice** (astenie, scădere ponderală, semnele şi simptomele cetoacidozei).

În funcţie de precocitatea diagnosticului, această simptomatologie poate fi clasificată după gravitatea manifestărilor astfel:

- **manifestări de gravitate minimă** dar foarte sugestive pentru diagnostic:
  - poliurie (diureză > 2000 ml/zi produsă prin mecanism osmotic), uneori cu enurezis la copiii preşcolari;
  - polidipsie (senzaţie de sete imperioasă);
  - scădere ponderală (rezultat al catabolismului lipidic şi protidic);
  - astenie fizică şi psihică (rezultat al deficitului energetic);
  - polifagie (foame imperioasă) uneori.
- **manifestări de gravitate medie**, se adaugă celor anterioare în cazul în care nu s-a stabilit diagnosticul mai precoce. Sunt simptomele deshidratării hipertone:
  - tegumente şi mucoase uscate;
  - buze uscate şi fisurate;

- pliu cutanat persistent după pensare;
- globi oculari hipotoni;
- astenie fizică accentuată;

- **manifestări clinice severe**, sunt cele ale unei cetoacidoze, care poate evolua în absenţa diagnosticului spre comă cetoacidotică. La semnele şi simptomele anterioare, datorate deshidratării hipertone, se adaugă cele ale cetoacidozei:
  - halenă de acetonă;
  - greţuri şi vărsături;
  - stază gastrică,
  - dureri abdominale intense uneori chiar apărare musculară ce conduce adesea la confuzia cu un abdomen acut;
  - polipnee cu respiraţii ample de tip Kussmaul;
  - cefalee, somnolenţă, dezorientare temporo-spaţială, diminuarea reflexelor osteotendinoase (aceste tulburări neurologice se datorează deshidratării, acidozei, osmolarităţii serice crescute);
  - hipotermie,
  - comă (bolnav inert cu sau fără conştienţă).

Momentul diagnosticului într-una din cele trei forme de gravitate depinde în primul rând de adresabilitatea familiei pentru consult medical dar şi de instruirea medicilor de familie în ce priveşte posibilitatea confruntării cu un astfel de diagnostic.

1.1. Modalităţi de debut

Tabloul clinic se poate instala în mod acut, intermediar (insidios) sau lent, în funcţie de vârsta copilului, adresabilitatea la medic, precocitatea diagnosticului, supraadăugarea unor infecţii, a unui traumatism, stres psihic (cu rol de factor precipitant, prin creşterea necesarului insulinic).

a. Debutul acut sau rapid, este frecvent întâlnit la copilul mic (4% din cazuri):

- simptomele se instalează rapid, în 2- 3 zile;
- deshidratarea este severă mai ales la copilul mic;
- diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toxicozele (deshidratările severe), encefalitele, pneumopatiile severe etc.

b. Debutul intermediar este cel mai frecvent (80 – 90% din cazuri). De la apariţia primelor semne până la diagnostic trec 2 până la 8 săptămâni – perioadă în care copilul prezintă semnele şi simptomele sugestive pentru diabet (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală etc).

Scăderea ponderală la aceşti pacienţi poate fi explicată de următoarele:

- necesarul caloric la un copil de 10 ani (spre exemplu) este în medie de 2000 calorii pe zi, din care 50% provin din glucide;
- în cazul apariţiei simptomatologiei DZ, se pierd până la 5 l de lichide/zi (prin poliurie), respectiv 250 mg glucoză (glicozurie), care reprezintă 50% din aportul caloric/zi.

Din aceste motive, în ciuda aportului crescut de alimente şi apă, nu toate caloriile pot fi utilizate, pierderile calorice continuă, creşte catabolismul şi apare în consecinţă scăderea ponderală.

Şi în acest tip de debut, diagnosticul se stabileşte uneori în stadiul de precomă sau chiar comă cetoacidotică.

Diagnosticul tardiv se pune fie din cauza familiei care nu a urmărit copilul (unii copii petrec o mare parte din timp în colectivitate) şi se adresează târziu la medic, fie din cauza unui medic superficial, care nu face o anamneză corectă (completă) şi tratează simptomatologia ca şi enurezis sau infecţie urinară, pneumopatie etc.

c. Debutul lent (6% din cazuri):

Se întâlneşte cel mai adesea la copilul mare şi adolescent.

Simptomele evoluează luni de zile, chiar 1 – 2 ani. În această perioadă poliuria şi polidipsia se accentuează progresiv, apare fatigabilitate, scădere ponderală importantă (5 – 10 kg).

Uneori, poate fi o descoperire întâmplătoare, cu ocazia unor examene de bilanţ şcolar.

2. Diagnosticul de laborator

2.1. Investigaţiile obligatorii pentru stabilirea diagnosticului

Investigaţiile care permit stabilirea diagnosticului de DZ la copil sunt: glicemia, glicozuria, cetonuria, HbA_{1c}.

- **glicemia bazală peste 126 mg% (7 mMol/l) sau o glicemie peste 200 mg% (7 mMol/l) în cursul zilei,** confirmă diagnosticul. Uneori este util efectuarea unui profil glicemic;
- **glicozuria** este prezentă de cele mai multe ori, atunci când este depăşită capacitatea maximală a tubului proximal de resorbţie a glucozei;
- **cetonuria**, poate să fie prezentă sau nu.

Există o corelaţie între gravitatea simptomatologiei clinice la debut şi severitatea tabloului biologic, corelaţie care va permite identificarea următoarelor situaţii:

- hiperglicemie + glicozurie;
- hiperglicemie + glicozurie + cetoză;
- hiperglicemie + glicozurie + cetoză + acidoză metabolică compensată respirator;
- hiperglicemie + glicozurie + cetoză + acidoză metabolică decompensată.

În cazul în care glicemia este neconcludentă, la fel şi profilul glicemic (nu susţin biochimic diagnosticul de DZ), dar există totuşi suspiciunea clinică, trebuie efectuat TTGO cu 1,75 g glucoză/kg

TTGO, este rareori necesar pentru diagnosticul DZ la copil.

Efectuarea TTGO se va face respectând condiţiile standard unanim acceptate la ora actuală:

- 3 zile înaintea testului alimentaţia trebuie să fie echilibrată (50% glucide, 30 – 35% lipide, 15 – 20% proteine);
- un post de cel puţin 12 ore;
- efectuarea testului în cursul dimineţii;
- doza de glucoză să fie de 1,75 g/kg (calculat la greutatea ideală), maximum 75 g (indiferent de greutate).

Glicemiile obţinute la TTGO, vor fi interpretate în funcţie de normele OMS ca:

- normale,
- diabet,
- scăderea toleranţei la glucoză (Tabelul 6.1.).

Tabelul 6.1. Interpretarea TTGO

	Plasmă	Sânge integral	
		venos	capilar
Normal glicemii în mg/% (mmol/l)			
- bazal	< 110 (6,1)	< 110 (6,1)	< 110 (6.1)
- la 2 ore după glucoză	< 140 (7.8)	< 120 (6.7)	< 140 (7.8)
Diabet zaharat			
- bazal	≥ 126 (7.0)	≥ 110 (6.1)	≥ 110 (6.1)
- la 2 ore după glucoză	≥ 200 (11.1)	≥ 180 (10.0)	≥ 200 (11.1)
Scăderea toleranţei la glucoză			
- bazal	< 126 (7.0)	< 110 (6,1)	< 110 (6.1)
- la 2 ore după glucoză	≥ 140 (7.8) < 200 (11.1)	≥ 120 (6.7) < 180 (10.0)	≥ 140 (7.8) < 200 (11.1)

Indicaţiile TTGO:

- la cazurile la care există suspiciunea clinică de DZ dar nu au hiperglicemie postprandială;
- pentru evaluarea pacienţilor cu sindrom nefrotic, neuropatie periferică, arterioscleroză instalată prematur la persoane foarte tinere;
- în obezitate;
- la cazurile cu predispoziţie genetică (2% dintre aceştia, pot face diabet după 5 până la 10 ani, de la un TTGO normal).

Curba plată a glicemiei la TTGO

Frecvent, pacienţii ajung să fie consultaţi de diabetolog pentru evaluarea unei curbe plate a glicemiilor după TTGO.

O curbă plată a glucozei poate însemna:

- hiperinsulinemie,
- tulburări de absorbţie a glucozei;
- intoleranţă la glucoză.

Trebuie amintit însă că după administrarea a 75 g glucoză, la o oră concentraţia glucozei plasmatice poate fi sub 100 mg% la mai mult de 35% dintre subiecţii normali. Deci, în absenţa altor semne coroborative, această curbă plată nu trebuie interpretată ca hiperinsulinemie, malabsorbţie sau intoleranţă la glucoză.

O curbă piată a TTGO, mai poate însemna un prag renal pentru glucoză sub 180mg%, situaţie în care determinarea glicozuriei pe parcursul TTGO este absolut necesară. De asemenea, copiii şi tinerii preiau rapid glucoza din circulaţie pentru utilizare la nivel tisular.

Pentru o evaluare corectă a situaţiilor de curbă plată a glucozei din TTGO, pot fi

de real ajutor determinările şi a altor parametri cum ar fi: insulinemia şi concentraţia AGL (prezintă o scădere marcată la 1 – 2 ore după administrarea de glucoză).

Testul toleranţei la glucoză – intravenos (TTGIV)

Testul toleranţei la glucoză intravenos (TTGIV), este utilizat pentru evaluarea funcţiei reziduale a celulelor β pancreatice. Deşi este foarte rar utilizat, este preferat la pacienţii care prezintă greţuri după administrarea orală de glucoză (factor de eroare în interpretarea TTGO, prin întârzierea eliminării gastrice) sau care au asociat boli gastrointestinale cu malabsorbţie.

Se foloseşte soluţie de glucoză 50%, care se administrează intravenos în doză standard de 25g sau 0,5g/kgc din greutatea ideală, în timp de 2 – 4 min. Probele de sânge se vor recolta la intervale de10 min, timp de 1 oră. Evaluarea testului se face printr-o curbă logaritmică, reprezentare a expresiei:

Ct = Co e (–kt), în care

Co = concenraţia glucozei la momentul 0;

Ct = concentraţia glucozei la momentu t;

K = rata scăderii glicemiei la jumătate, utilizând formula: k = (0,69/t ½)x 100

Normal - k > 1,2.

În situaţiile cu scăderea toleranţei la glucoză - k <1.0.

2.2 Investigaţii utile pentru diagnosticul complicaţiilor şi monitorizarea terapeutică

- leucocitoza, poate fi indicator al unei infecţii, dar se poate datora şi stresului metabolic;
- anomaliile lipidice, arată o creştere a trigliceridelor, acizilor graşi liberi, colesterolului, a LDL colesterolului;
- ionograma, pH-ul, gazele sanguine, sunt necesare în caz de cetonurie pozitivă, stare precomatoasă sau comă, acestea condiţionând aportul hidric şi electrolitic care va fi administrat imediat, prin perfuzie intravenoasă;
- funcţia tiroidiană.

2.3. Investigaţii neobligatorii pentru începerea tratamentului

- HbA_{1c}, a cărei valoare permite aprecierea severităţii şi duratei dezechilibrului glicemic;
- Insulinemia dozată radioimunologic, are următoarele valori normale:
  - bazal = 10 mU/ml (la sugar = 4,5 ± 2 mU/ml);
  - postprandial = 80 – 100 mU/ml (la sugar = 11,5 ± 5 mU/ml).
- Peptidul C, este o reflectare a secreţiei de insulină (normal = 0,6 mMol/l). Poate fi utilizat pentru aflarea secreţiei endogene reziduale de insulină la pacienţii la care s-a început deja tratamentul cu insulină exogenă.
- Studiul markerilor imunologici.

Evidenţierea anticorpilor îndreptaţi împotriva celulelor β pancreatice şi/sau a insulinei, se poate face la rudele de gradul I ale bolnavilor cu DZ, înaintea apariţiei simptomatologiei clinice, motiv pentru care pot fi utilizaţi ca argument pentru anunţarea apariţiei DZ tip 1.

În momentul diagnosticului, sunt prezenţi:
- anticorpi anticitoplasmatici (ICA) la 60 – 85% dintre pacienţi;
- anticorpi antiinsulină (IAA) la 40 –50% din pacienţi;
- anticorpi anti decarboxilaza acidului glutamic (GAD) la 80% din pacienţi.

• Stabilirea tipului HLA

Riscul genetic stabilit de I. Deschamps, Boitard C. şi colab., este bazat pe studiul a 536 de cazuri urmărite pe o perioadă de 8 ani.

Tabelul 6.2. Cuantificarea riscului relativ la fraţii pacienţilor cu DZ tip 1

Tipul HLA şi markerii imunologici	Risc
Global	3 – 5%
HLA diferit	< 1%
HLA semiidentic	3 – 9 %
HLA identic	8 –16%
DR_3/ DR_4	10 – 13%
DR_3/ DR_4 identic	13 – 16%
DR_3 / DR_4 identic şi la tată	16 – 20%
ICA absenţi	1,5%
ICA prezenţi	56%
DR_3 / DR_4 cu ICA absenţi	5%
DR_3 / DR_4 cu ICA prezenţi	74%
ICA prezenţi non DR_3 / DR_4	38%

3. Diagnosticul pozitiv

Aşa cum am mai menţionat, diagnosticul de DZ tip 1, este uşor de pus şi de susţinut, cu condiţia să fie luat în calcul. Ca orice diagnostic pozitiv, va fi pus pe date de anamneză, clinice, şi de laborator.

Anamneza corect condusă, cu întrebări ţintite adresate bolnavului şi/sau familiei acestuia care de obicei se prezintă la medic pentru oboseală, scădere ponderală, enurezis, va releva semnele şi simptomele caracteristice boli: poliurie, polidipsie, scădere ponderală.

Examenul clinic pe aparate şi sisteme în stadiul precoce, este normal. Într-un stadiu mai avansat de evoluţie, la examenul obiectiv se pot evidenţia semnele unei deshidratări acute hipertone (fără vărsături şi diaree), ulterior, tabloul clinic completându-se cu semnele cetoacidozei.

Examenul de laborator. Prezenţa unei hiperglicemii, a unei glicozurii ± a unei cetonurii, permit punerea rapid şi cu certitudine a diagnosticului de DZ tip 1. În cazurile neconcludente (destul de rar), este util un profil glicemic sau TTGO.

4. Diagnosticul diferenţial

Atât din punct de vedere clinic cât şi biologic, unele semne şi simptome caracteristice DZ, pot fi regăsite şi în alte afecţiuni, motiv pentru care diagnosticul diferenţial este obligatoriu, şi se face urmărind:

• poliuria – polidipsia;

- hiperglicemia – glicozuria;
- cetonemia – cetonuria.

4.1 Poliuria –polidipsia

Sindromul poliuro-polidipsic, se mai poate întâlni în diabetul insipid de origine neurohormonală (pitresinosensibil) sau de origine renală (pitresinorezistent).

Diagnosticul diferenţial se face uşor, pentru că în diabetul insipid (indiferent de etiologie) glicemia este normală iar densitatea urinară este scăzută (< 1010). În DZ există hiperglicemie, glicozurie şi densitate, osmolaritate urinară mare (prin conţinutul crescut în glucoză).

4.2 Hiperglicemie şi glicozurie

Hiperglicemia - mai poate apare şi în cazurile de stres infecţios, traumatic, sau emoţional, când hormonii de stres pot demasca existenţa unei diminuări a capacităţii secreţiei de insulină. Aceşti pacienţi trebuie reevaluaţi după câteva săptămâni prin TTGO, pentru a depista o eventuală scădere a toleranţei la glucoză sau a DZ.

Glicozuria fiziologică - în mod normal, în urina persoanelor sănătoase pot fi găsite cantităţi mici de glucoză, până la 30 mg%. Această cantitate nu produce o reacţie colorimetrică cu testele pentru glicozurie, iar glicemia este normală.

Diabetul renal glicozuric – asociază glicozurie cu normoglicemie.

Glicozuria se produce ca urmare a scăderii retroresorbţiei tubulare a glucozei ca urmare a scăderii transportului maximal al glucozei (Tmg) din urina primară.

Diabetul renal glicozuric cunoscut şi sub denumirea de glicozuria renală familială, are o transmitere autosomal dominantă şi nu necesită tratament.

Sindromul Toni-Debré- Fanconi - cunoscut şi sub denumirea de diabet renal fosfo-gluco-aminat, este o tubulopatie ereditară cu o retroresorbţie deficitară a glucozei, aminoacizilor şi fosforului. Glicemia este normală. Simptomatologia clinică asociază nanism şi rahitism cu debut tardiv (după 10 – 12 luni).

Melituria, constă în eliminarea renală de mono sau dizaharide, chiar dacă nivelul sanguin al acestor zaharuri este normal. Fructoza şi galactoza sunt cele două zaharuri care pozitivează reacţiile biochimice pentru determinarea corpilor reductori urinari (reacţia Benedict şi Nylander, reacţia cu ortotoluidină) (Tabelul 6.4.).

Fructoza şi galactoza însă, nu dau reacţie colorimetrică cu testele Glucostix utilizate pentru determinarea glucozei urinare. Reacţia de culoare ce se produce se datorează glucozoxidazei care dă o reacţie specifică doar cu glucoza.

Cromatografia zaharurilor urinare permite separarea glucozei, fructozei, galactozei.

Circumstanţe patologice în care apare meliturie:

- *Fructozuria*:
  - afecţiuni hepatice severe;
  - intoleranţă ereditară la fructoză, este o afecţiune cu transmitere autosomal recesivă, cu debut la vârsta de sugar, cu un tablou clinic cu semne ale unei suferinţe hepatice severe. După ingestia de fructoză sau zaharoză, apare fructozurie şi hipoglicemie severă;
  - fructozuria esenţială, este o afecţiune metabolică ereditară rară 1/120000 .

- *Galactozuria*:
  - galactozemia ereditară, cu transmitere autosomal recesivă:
    - la nou-născut debutul este precoce, după începerea alimentaţiei lactate, şi se manifestă prin: vărsături, icter hepatocelular.
    - la sugar, tabloul clinic se completează cu cataractă;
    - la copilul preşcolar, se poate întâlni deja un retard psihomotor, ciroză hepatică şi cataractă.

Tabelul 6.3. Clasificarea hiperglicemiilor tranzitorii

I. Hiperglicemii tranzitorii prin insuficienta dezvoltare a pancreasului endocrin (diabetul tranzitor al nou-născutului)

II. Hiperglicemiile tranzitorii prin suprasolicitarea pancreatică

1. Aport excesiv de glucoză intravenos
   a) alimentaţia intravenoasă hiperosmolară, hiperglucidică
   b) hemodializă

2. Medicaţie hiperglicemiantă
   a) corticoterapie
   b) diuretice tiazidice
   c) diuretice netiazidice (clortalidona)

III. Hiperglicemiile tranzitorii prin inhibiţie pancreatică
1. Tratament cu diazoxid
2. Tratament cu fenitoin

IV. Hiperglicemii tranzitorii prin stres (hiperadrenergice)
1. Traumatisme craniene şi accidente vasculare cerebrale
2. Meningoencefalite microbiene sau virale
3. Infarct miocardic
4. Pancreatite acute
5. Arsuri
6. Deshidratări acute hipernatremice
7. Şoc termic
8. Colaps cardiovascular

V. Hiperglicemii tranzitorii prin scăderea consumului periferic de glucoză
1. Hipotermie indusă
2. Anestezie
3. Hipoxie acută

Tabelul 6.4. Meliturile şi cauzele acestora

- Glicozuria
  - Diabetul zaharat
  - Diabetul renal
  - Tubulopatii cronice
    - Sindromul Toni-Debré-Fanconi
    - Maladia Wilson
    - Cistinoza
  - Tubulopatii acute
    - Intoxicaţii cu Pb, Hg
    - Hemoglobinurii
    - Mioglobinurii
    - Deshidratarea acută
- Lactozuria
  - Intoleranţa congenitală la lactoză
  - Gastroenterite
  - Sindromul de malabsorbţie
  - Sindromul celiac
- Galactozuria
  - Galactozemia congenitală
  - Hepatita neonatală
- Fructozuria
  - Intoleranţa ereditară la fructoză
  - Fructozuria benignă esenţială
  - Hepatite şi ciroze
- Zaharozuria
  - Intoleranţa la zaharoză
  - Gastroenterite
- Pentozuria
  - Pentozuria esenţială
  - Pentozuria alimentară
  - Distrofii musculare
- Meliturii mixte
  - Hepatite
  - Gastroenterite

4.3 Hipercetonemie – cetonurie

• ***Cetonuria fiziologică***, apare după perioade lungi de înfometare.

În stare de jeune (foame) prelungit, vor fi folosite drept sursă de energie lipidele. Ca urmare a procesului de lipoliză, cresc trigliceridele care vor constitui o sursă de cetogeneză, cu creşterea corpilor cetonici în sânge şi apariţia lor în urină (acidul acidoacetic şi β hidroxibutiric). Glicemia este însă normală sau chiar scăzută.

• ***Cetonuria din infecţiile severe*** (mai frecventă între 2 – 7 ani)

Din cauza infecţiei, are loc o reducere a apetitului, cu scăderea aportului caloric şi hidric. Printr-un proces fiziopatologic asemănător cetozei de foame, creşte cetonemia şi apare cetonuria. Secundar stării de cetoză, apar vărsăturile.

• ***Vărsăturile ciclice acetonemice***, trebuie diferenţiate de cetoza apărută în

cadrul infecţiilor severe. **Elementul esenţial este acela că în vărsăturile acetonemice, cetoza precede vărsăturile, fiind cauza acestora.** Practic, în vărsăturile ciclice acetonemice se intră într-un cerc vicios (cetoză → vărsături → deficit de aport caloric → cetogeneză). Glicemia este normală sau scăzută, ceeace elimină suspiciunea de DZ. Soluţia terapeutică în aceste situaţii este un aport glucidic parenteral, după care vărsăturile cedează şi se poate relua alimentaţia orală. Predispoziţie particulară pentru vărsături acetonemice o au fetiţele până aproape de pubertate când aceste vărsături acetonemice dispar.

5. Evoluţia stadială a diabetului zaharat de tip 1 (istoria naturală a diabetului)

5.1. Stadiul de prediabet

În acest stadiu, nu există nici-un semn de boală. Poate evolua pe o perioadă variabilă de timp, de la caz la caz.

Studii recente au demonstrat declanşarea procesului autoimun (prin prezenţa unor markeri imunologici în sângele de cordon ombilical) încă din perioada prenatală în cazul în care diabetul zaharat debutează la vârsta de sugar sau copil mic.

În stadiul de prediabet, au fost descrise 4 faze (Fig. 6.1):

- **Faza I** – de predispoziţie genetică, în care pot fi demonstraţi:
  - markeri genetici de risc: - HLA DR_3, DR_4, DR_3/DR_4, într-un procent de 95% la pacienţii ce vor dezvolta DZ tip 1;
  - markeri genetici de "protecţie" HLA DR_2, HLA DQ B1* 0602, ce par să aibă dominantă asupra genelor de risc (vezi cap. IV)
- **Faza II** - corespunde intervenţiei unor factori de mediu declanşatori ai procesului autoimun (faza III);
- **Faza III** - este cea a declanşării şi evoluţiei procesului autoimun, ce duce la distrucţia progresivă a celulelor β insulare dar cu o glicemie şi insulinemie normale;
- **Faza IV** - se caracterizează prin reducerea funcţiei celulelor β pancreatice, demonstrată prin alterarea secreţiei ciclice a insulinei (dispare faza secretorie precoce) la TTGIV (vezi cap. V).

Burus în 1980, cunoscând istoria naturală a diabetului, a propus din considerente clinice următoarea stadializare:

- **Stadiul de prediabet** ce cuprinde fazele I, II, şi III
- **Stadiul de diabet asimptomatic**, care s-ar suprapune fazei a IV-a în care datorită reducerii secreţiei de insulină în situaţii particulare, pot apare hiperglicemii dar fără corespondenţă clinică. Acest stadiu preclinic poate fi şi el divizat în:
  - **diabet chimic**, cu evoluţie de luni – ani de zile, în care:
    - glicemia bazală şi postprandială este normală;
    - TTGO este normal;
    - TTGO după administrare de delta prednison este patologic;

- ♦ TTGIV este patologic;
- ♦ În cursul stresului infecţios, psihic, pot apare hiperglicemii.

– **diabet latent**

- ♦ Glicemie bazală normală ± hiperglicemie postprandială;
- ♦ TTGO patologic.

În ultimii ani se utilizează **termenul de scădere a toleranţei la glucoză.** Accastă denumire se referă la stadiul metabolic intermediar între o homeostazie glicemică normală şi DZ.

Scăderea toleranţei la glucoză înlocuieşte termenii de: diabet asimptomatic, diabet chimic, diabet preclinic, diabet latent.

5.2. Stadiul de diabet clinic manifest

În acest stadiu, distrucţia celulelor β pancreatice este mai mare de 80%.

Apare ca urmare a acestei distrucţii un deficit insulinic ce antrenează simptomatologia clinico-biologică a DZ.

Stadiul de diabet clinic manifest evoluează şi el în mai multe etape (perioade):

- **Perioada de debut**

Apar manifestările clinice discutate anterior. Tratamentul insulinic trebuie început imediat. Necesarul insulinic este relativ mare, cu atât mai mare cu cât diagnosticul s-a pus mai târziu:

- 0,5 – 1 ui/kg/zi - în cazul diagnosticului precoce;
- 1 – 1,5 ui/kg/zi – în caz de deshidratare fără cetoză;
- 1,5 – 2 ui/kg/zi – în caz de deshidratare cu cetoză.

- **Perioada de remisiune**

Perioada de remisiune sau "luna de miere", în care necesarul insulinic scade

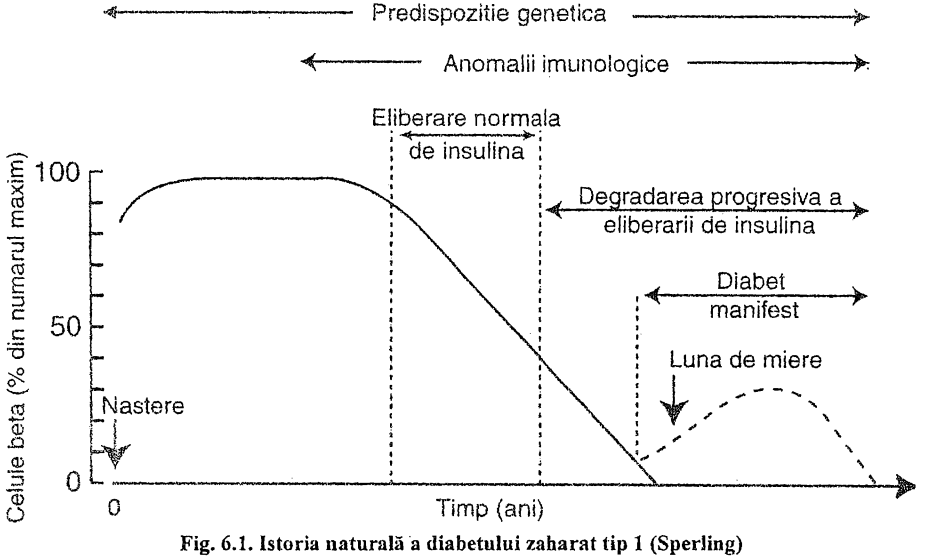


Fig. 6.1. Istoria naturală a diabetului zaharat tip 1 (Sperling)

progresiv la 90% din pacienţi, ca urmare a unei secreţii reziduale pancreatice de insulină, dovedită prin prezenţa peptidului C, dar şi a creşterii sensibilităţii ţesuturilor la insulină

În această perioadă, pot fi diferenţiate două faze: faza stabilă şi faza labilă.

Faza stabilă are următoarele caracteristici:

- semnele clinice sunt absente;
- necesarul insulinic < 0,5 ui/kg/zi;
- glicozurii negative (foarte rar pozitive);
- $HbA_{1c} < 7,4\%$;
- durata mai lungă de 4 săptămâni.

Necesarul insulinic scade uneori foarte mult. Nu este indicată întreruperea insulinoterapiei!

Factorii care favorizează instalarea şi durata remisiunii

- vârsta copilului (cu cât copilul este mai mare, cu atât remisiunea este mai bună şi mai lungă);
- sexul (sexul masculin pare să favorizeze instalarea şi durata remisiunii);
- timpul cât mai scurt între debutul simptomatologiei clinice şi momentul punerii diagnosticului, cu începerea tratamentului;
- HbA_{1c} la debut cât mai mică (oglindă a duratei şi severităţii hiperglicemiei, a echilibrului glicemic anterior);
- absenţa cetozei şi cetoaciodozei;
- schema terapeutică folosită la debut, până la instalarea remisiunii (pancreas artificial, tratament intensiv cu insulină, sau pompa de insulină);
- prezenţa antigenului HLA – DR_3;
- evitarea infecţiilor, a stresului de orice natură;
- o atmosferă familială echilibrată şi optimistă.

Faza labilă a remisiunii, se caracterizează prin creşterea progresivă a necesarului insulinic (0,5 – 0,8 ui/kg/zi), ca urmare a reducerii secreţiei insulinei endogene. Durata acestei faze are mari variaţii individuale.

- **Perioada de stare sau postremisiune**

Necesarul insulinic continuă să crească până la 1 ui/kg/zi şi chiar mai mult la pubertate. Cauzele creşterii progresive a necesarului insulinic sunt legate de procesul de creştere şi dezvoltare al pacientului. Pe lângă acest aspect, un rol important îl au hormonii antagonişti ai insulinei (glucagon, cortizol, hormonul de creştere, hormonii sexuali, tiroxina) precum şi numărul şi sensibilitatea receptorilor insulinici de la nivelul membranelor celulare.

Ca urmare a interacţiunii factorilor enunţaţi anterior, în momentele de creştere accelerată în înălţime şi de maturare sexuală, creşte nu numai necesarul insulinic dar şi dificultatea obţinerii unui echilibru glicemic bun.

Necesarul insulinic la pubertate este de 1,5 – 2UI/kg/zi, cu echilibru glicemic greu de obţinut. După încheierea pubertăţii necesarul insulinic scade, iar echilibrul glicemic devine mult mai uşor de realizat.

Tabelul 6.5. Etapele evolutive ale DZ clinic manifest la copil şi adolescent

Perioada	Durata	Necesar insulinic
Debut	1 – 2 săpt.	0,5 – 1,5 ui/kg/zi
Remisiune - stabilă - labilă	 1 – 2 ani 3 – 4 ani	 < 0,5 ui/kg/zi 0,5 – 0,8 ui/kg/zi
Stare	Toată viaţa	> 0,8 ui/kg/zi

BIBLIOGRAFIE:

Agner T, Damme P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study for basal C – peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. Diabetes Care ,1987,10, 164-169

Akerblom Hk Definition of remission in insulindependent, juvenile –onset diabetes mellitus (JDDM). Acta Paediatr Belg. 1980, 33:66.

Bougneres Pf, Landier F, Lemmel C, Mensire A, Chaussain JL. Insulin pump therapy in young children with type I diabetes. J Pediatr. 1984,105, 212-217.

Bruns W. Diabetes mellitus. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1981

De Beaufor Ce, Den Boe Nc, Bruining Gj, Eilers Gram, Van Strik R, Weterings T. Urinary C-peptide: a usefull tool to evaluate the endogenous insulin reserve in cohort and longitudinal studies of type I diabetes in childhood. Ann Clin Biokem 1988 25, 552-559.

Deschamps I şi colab. Life table analysis of the risk of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in siblings according to islet cell antibodies and HLA markers. An 8-year prospective study. Diabetologia 1992,35, 951-957.

Deschmaps I, Khall I. şi colab. Donnees nouvelle concernant l'etiologie du diabete insulino-dependant. Ann. Pediatr.1991, 38, 205-210. .

Eliott Rb, Berryman Cc, Crossley Jr, James Ag-Partial preservation of pancreatic beta cell function in children with diabetes. Lancet 1981, 2, 1-4.

Hâncu N, Veresiu I.A. Diabetul zaharat Nutriţia Bolile metabolice. Ed. National 1999.

Hűrter P. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, 1997, Springer Verlag Berlin

Knip M, Ilonen J, Mustonen A, Akerblom Hk. Evidence of an accelerated B-cell destruction in HLA – Dw3/Dw4 heterozygous children with type I (insulin dependent) diabetes. Diabetologia 1986, 6, 347-351.

Knip M, Sakkinen A, Huttunen Np et al. Postinitial remission in diabetic children: analisys of 178 cases. Acta Paeditr Scand ,1982, 71, 901-905.

Lestradet H, Besse J, Grenet P. Le diabete de l'enfant et de l'adolescent Librairie de Maloine S.A. Paris 1968.

Lestradet H, Dieterlen Ph. L'enfant et son diabete. Nos enfants, Privat Toulouse 1983

Lestradet H, Labrune B, Duval C, Deschamps I. Le diabete renal. A propos de 103 observation chez l'enfant. Arch Fr Pediatr. 1979 ,36:760-766. CE et

Ludvigsson J, Samuelsson U, De Beaufort Ce et al. HLA DR3 is associated with

a more slowly progressive form of type I (insulin dependent) diabetes. Diabetologia 1986,29, 207-210.

Madsbad S, Prevalence Of Residual B-Cell Function And Its Metabolic Consequences In Type I (insulin dependent) diabetes. Diabetologia 1983 24, 141-147.

Micle Ioana , Drugărin Doina, Patap Carmen şi colab. – Determinarea fructozaminei in aprecierea utilitatii taberei de vara pentru copiii diabetici,"Acta Diabetologica Română" 1990, 16, 28 – 29.

Rappaport Eb, Ulstrom Ra, Etzwiller Dd, Fife D, Hedlund Be, Steffes Mw. Urine C-peptide, beta cell function and insulin requirement. Am J Dis Child 1980, 134, 1129-1133.

Robert Jj şi colab. Relationship between first-phase insulin secretion and age, HLA, islet cell antibody status, and development of type I diabetes in 220 juvenile first-degree relatives of diabetic pattents, Diabetes Care1991, 14, 718-723.

Sochett Eb, Daneman D, Clarson C, Ehrlich Rm.. Factors affecting and patterns of residual insulin secretion during the first year of type I (insulin dependent) diabetes mellitus in children. Diabetologia1987, 30, 453-459.

CAPITOLUL VII

FORME RARE DE DIABET ZAHARAT TIP 1 LA COPIL ŞI ADOLESCENT

IOANA MICLE

În acest capitol sunt grupate diferite forme de DZ, a căror etiopatogenie nu este cea autoimună. Aceste forme apar de obicei în cadrul unor sindroame, motiv pentru care problemele terapeutice sunt mult mai complexe.

Diabetul zaharat poate apare în cursul evoluţiei unor afecţiuni ce determină o distrugere progresivă a pancreasului atât exocrin cât şi endocrin sau ca urmare a unor defecte genetice de biosinteză şi de secreţie a insulinei.

1. Defecte genetice ale funcţiei celulelor β insulare

1.1. Diabetul de tip MODY

A. Definiţie

Diabetul de tip MODY este o formă de diabet neinsulinodependent (DNID) sau diabet de tip 2, cu heterogenitate clinică şi genetică, ce are trei particularităţi:

- apare în copilărie sau adolescenţă (înainte de 25 de ani) de unde denumirea sa de Maturity Onset Diabetes of the Young sau diabetul de tip adult la tânăr;
- are un caracter familial cu o transmitere autosomal dominantă;
- există un deficit al secreţiei primare de insulină determinată genetic.

B. Istoric

O formă uşoară de DZ la tineri a fost descrisă în era preinsulinică, dar apoi a fost uitată probabil datorită dictonului enunţat de Joslin: toţi tinerii cu diabet trebuie trataţi cu insulină pentru a nu face complicaţii. După apariţia preparatelor de sulfoniluree în 1950, Fajans şi Conn introduc în tratamentul tinerilor cu diabet, cu forme uşoare de boală şi fără obezitate tolbutamida. Ei constată că la aceşti pacienţi se îmbunătăţeşte sau chiar se normalizează valorile glicemice. În 1973 Fajans arată că la 45 de pacienţi diagnosticaţi cu DZ înainte de vârsta de 25 de ani şi trataţi timp de peste 16 ani cu sulfoniluree, nu s-a produs o agravare a toleranţei la glucide.

La Paris în 1973 H. Lestradet descrie pentru prima dată o formă de diabet noninsulinodependent la copii şi adolescenţi, stabilind şi caracterul genetic al afecţiunii, cu transmitere autosomal dominantă.

În 1974, Tattersall descrie trei familii în care DZ a fost diagnosticat în adolescenţă, a putut fi tratat peste 40 ani cu preparate de sulfoniluree şi are o transmitere genetică dominantă.

În 1974, Tattersall şi Fajans denumesc cu acronimul MODY această formă particulară a diabetului la tineri, pe care o definesc ca "o hiperglicemie a jeun diagnosticată înaintea vârstei de 25 de ani, care poate fi tratată fără insulină cel puţin 2 ani".

C. Simptomatologia clinico-biologică

În copilărie MODY nu are expresie clinică.

Uneori apare o hiperglicemie moderată bazală (110-140mg%).

Testul de toleranţă la glucoză poate fi normal sau să arate o scădere a toleranţei la glucoză.

În absenţa semnelor clinice de hiperglicemie, diagnosticul său se face de obicei întâmplător prin efectuarea glicemiei (în cadrul unei explorări de rutină, intervenţie chirurgicală, etc.) sau printr-o explorare glicemică sistematică într-o familie cunoscută ca având membrii cu diabet de tip MODY.

La adult MODY poate rămâne asimptomatic timp îndelungat fiind descoperit în aceleaşi circumstanţe ca în copilărie. În alte cazuri hiperglicemia se poate agrava deteminând apariţia unui diabet clinic care se poate diferenţia de DZ al adultului doar datorită contextului familial evocator: Are transmitere autosomal dominantă cu prezenţa de cazuri şi la membrii tineri ai familiei.

Hiperglicemia nu se însoţeşte de cetonurie.

D. Etiologie

În ultimii ani s-au efectuat numeroase studii genetice care au fost posibile datorită eredităţii cu caracter autosomal dominant şi o mare agregare familială a pacienţilor.

Studiile clinice au arătat că există o mare diferenţă a expresivităţii clinico-biologice a acestei entităţi : hiperglicemie de severitate variabilă de la o familie la alta sau în aceeaşi familie.

Studiile genetice au confirmat heterogenitatea diabetului de tip MODY care apare datorită unor mutaţii la nivelul cromozomilor 20q, 7p, 12q, 13q şi 17cen q. Notarea tipului a fost făcută în ordinea identificării cronologice (Tabelul 7.1.)

Practic mutaţiile identificate diferă de la o familie la alta, în unele cazuri au fost identificate anomalii diferite în aceeaşi familie.

E. Frecvenţa

Nu există încă studii epidemiologice asupra frecvenţei diabetului de tip MODY cu toate că se apreciază că reprezintă 2-5% din totalul cazurilor de DZ tip 2.

Mutaţia genei responsabile de MODY 1 a fost descrisă în 10 familii din Franţa şi SUA.

Mutaţia privind glucokinaza (MODY 2) a fost găsită în 50% din familiile franceze afectate, dar şi în alte părţi ale lumii.

Mutaţia de la nivelul cromozomului 12 (MODY 3) a fost identificată în 25% din

familiile franceze dar mult mai frecvent în alte ţări europene, SUA şi Japonia.

MODY 4 şi 5 sunt forme mult mai rare.

În 15-20% din cazuri gena mutagenă responsabilă de MODY nu a fost încă identificată (MODY X).

Tabelul 7.1. Cauzele genetice ale diabetului de tip MODY

	Mutaţie la nivelul genei	Cromozom	Anul identificării
MODY 1	HNF-4 alfa	20q	1991
MODY 2	Glucokinazei	7p	1992
MODY 3	HNF-1 alfa	12q	1994
MODY 4	IPF-1	13q	1997
MODY 5	HNF-1 beta	17cen q	1997
MODY X	-	-	-

Legendă:
HNF4 alfa=hepatocyte-nuclear-factor-4-alfa
HNF1 alfa=hepatocyte-nuclear-factor-1-alfa
IPF1=insulin-promoter-factor-1
HNF1 beta=hepatocyte-nuclear-factor-1-beta

F. Consecinţele metabolice ale anomaliilor genetice

Descoperirea mutaţiei de la nivelul genei responsabile de sinteza glucokinazei a permis înţelegerea mecanismelor fiziopatologice responsabile de hiperglicemia din MODY. Glucokinaza este o enzimă cu rol de senzor în generarea semnalului metabolic pentru secreţia de insulină la nivelul celulei β pancreatice şi cu rol important în metabolismul hepatic al glucozei. Această enzimă are două caracteristici fundamentale:

- este activă mai ales la nivelul celulei β pancreatice şi la nivelul hepatocitului,
- este prima enzimă care acţionează asupra glucozei după pătrunderea acesteia în celulă.

În celula β pancreatică secreţia de insulină depinde de metabolismul intracelular al glucozei. Mutaţia genei responsabile de sinteza glucokinazei are drept consecinţă scăderea cantităţii de insulină pentru un anumit nivel al glicemiei.

Glicemia bazală este reglată la un nivel superior, iar postprandial insulinemia are o întârziere faţă de creşterea glicemică şi astfel captarea glucozei prandiale la nivelul celulei hepatice este mai redusă. Ca urmare există atât o hiperglicemie bazală cât şi postprandială.

Genele implicate în MODY 1, MODY 3, MODY 4 şi MODY 5 sunt responsabile de producerea moleculelor cunoscute sub numele de "factori de transcripţie"; acestea

sunt proteine care controlează expresia altor gene implicate direct în dezvoltarea pancreasului sau a producţiei de insulină.

Studiile privind secreţia de insulină au demonstrat că perturbările sunt mult mai severe la pacienţii cu MODY tip 1 şi 3 decât cele întâlnite în mutaţia genei responsabile de sinteza glucokinazei.

În toate tipurile de MODY nu există deci o anomalie a acţiunii insulinei la nivel celular (insulinorezistenţă), mai ales în ceea ce priveşte utilizarea glucozei la nivelul celulei musculare, ci un deficit insulinic.

G. Corelarea tabloului clinic cu heterogenitatea genetică şi metabolică

Descoperirea anomaliilor genetice responsabile de DZ de tip MODY a permis înţelegerea expresivităţii clinice variabile în diferitele familii cu acest tip particular de diabet.

Mutaţia genei ce interesează glucokinaza determină apariţia anomaliilor biologice din MODY 2. Pacienţii prezintă anomalii glicemice înainte de pubertate, hiperglicemii bazale au putut fi găsite chiar la copii mai mici de 2 ani din aceste familii. Creşterea glicemiei peste valorile normale este foarte lentă, toleranţa la glucoză rămâne nemodificată chiar mai multe decenii. Majoritatea pacienţilor nu necesită nici un tratament medicamentos iar frecvenţa microangiopatiei este scăzută (sub 5%).

Pacienţii la care până în prezent nu s-a putut evidenţia nici o anomalie genetică (MODY-X) au un tablou clinico-biologic asemănător.

Pacienţii din familiile MODY 3, au un debut al anomaliilor glicemice mai tardiv (în momentul sau după pubertate). Glicemia bazală este mult mai mare şi testul de toleranţă la glucoză e patologic. Evoluţia clinico-biologică determină introducerea hipoglicemiantelor orale sau a insulinei în 80% din cazuri.

Microangiopatia (retino-nefropatia) apare la aproximativ 20% din pacienţi, un procent totuşi inferior celei regăsit în DZ tip 2 cu debut mai tardiv. Frecvent se remarcă la pacienţii MODY 3 o glicozurie neconcordantă cu nivelul glicemiei. Această glicozurie ce poate fi găsită la purtătorii mutaţiei MODY 3- este consecinţa unui deficit primitiv al retroresorbţiei tubulare a glucozei (Mentzel şi colab.).

Agravarea hiperglicemiei se produce în cursul sarcinii, în obezitate, odată cu înaintarea în vârstă. Din aceste motive monitorizarea medicală trebuie să fie permanentă.

Relaţia dintre mutaţiile genetice şi expresivitatea clinică dovedesc interesul diagnosticului genetic într-o familie prezentând cazuri de MODY. În practică însă aceste examinări sunt costisitoare, de durată şi sunt pentru moment rezervate doar studiilor de cercetare.

H. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv este dificil de stabilit la copil şi adolescent fără posibilităţile de investigaţie a markerilor autoimunităţii şi a examinărilor genetice.

Pentru diagnosticul pozitiv de DZ tip MODY pledează:

- prezenţa de cazuri în familie cu transmitere autosomal dominantă la cel puţin trei generaţii;

- hiperglicemie fără cetoză cu debut înaintea vârstei de 25 de ani;
- raportul insulinemie/glicemie scăzut;
- absenţa markerilor de autoimunitate (mai ales a anticorpilor anti GAD);
- evidenţierea mutaţiei genetice (ideal);
- posibilitatea normalizării glicemiei doar printr-o alimentaţie echilibrată ± insulinoterapie.

I. Tratamentul diabetului de tip MODY

Tratamentul pacienţilor cu MODY depinde de gravitatea hiperglicemiei. În multe cazuri, hiperglicemia secundară mutaţiei genei glucokinazei, nu necesită tratament medicamentos. Pacienţii trebuie să respecte doar principiile unei alimentaţii echilibrate raţionale (fără glucide rafinate). O atenţie deosebită trebuie să o acorde greutăţii corporale, să aibe o activitate fizică regulată.

- Urmărirea medicală a pacienţilor cu MODY va fi continuă monitorizând starea clinică a pacientului, glicemia şi HbA1c.
- Factorii de stres care cresc necesarul de insulină cum sunt pubertatea, sarcina sau infecţiile pot demasca deficitul de secreţie primară de insulină a pacienţilor MODY nediagnosticaţi.
- Sarcina va fi considerată o sarcină cu risc.
- În formele severe indiferent de originea genetică, indicaţiile terapeutice nu diferă de cele ale DZ tip 2 (antidiabetice orale şi/sau insulinoterapie). Screening-ul microangiopatiei va fi la fel de riguros ca în orice tip de diabet.

1.2. Defecte genetice la nivel mitocondrial

Sindromul Wolfram

Asocierea DZ cu atrofia optică, a fost descrisă încă din secolul XIX.

În 1938, Wolfram descrie asocierea DZ cu atrofie optică şi surditate la 4 copii dintr-o familie. Acest sindrom mai este cunoscut şi sub denumirea de sindrom DIDMOAD, de la anomaliile ce le asociază: diabet insipid (DI), diabet zaharat (DM = diabetus mellitus), atrofie optică (OA = optic atrophy) şi surditate (D = deafness).

A. Genetică

Studierea genealogică arată că sindromul are o transmitere autosomal recesivă şi s-ar datora unei disfuncţii mitocondriale, apărută probabil prin anomalia unei gene nucleare localizată pe braţul scurt al cromozomului 4. Studiile genetice nu au evidenţiat o corelaţie cu antigenele HLA. DZ din sindromul DIDMOAD nu este de tip autoimun.

B. Tablou clinico-biologic

Diabetul zaharat din cadrul acestui sindrom nu are nici-o particularitate clinică.

Debutul are loc cel mai frecvent între 5 şi 10 ani, cu semnele şi simptomele clasice, datorate hiperglicemiei şi cetozei. Diabetul este de obicei prima manifestare a acestui sindrom. Necesarul de insulină creşte rapid, ajungând la 1 ui/kg/zi. Dozarea

peptidului C, arată o dispariţie aproape totală a insulinosecreţiei.

Studiile histologice şi imunocitochimice efectuate de Fishmann în 1986, demonstrează absenţa celulelor β pancreatice şi integritatea celulelor α (secretoare de glucagon, somatostatină şi PP).

Diabetul insipid, este pitresinosensibil. Dozarea vasopresinei, relevă valori hormonale foarte mici. La numeroşi pacienţi, au fost evidenţiate anomalii de tract urinar: hidronefroză, megaureter şi atrofie vezicală. S-a emis ipoteza unei vezici urinare "neurogene", secundare atrofiei sistemului nervos autonom. Poliuria secundară diabetului insipid, poate sta la originea sau poate accentua dilataţiile căilor urinare.

Există o afectare a fibrelor aferente ale nervului cohlear. Surditatea, interesează frecvenţele înalte şi nu are un caracter progresiv.

Atrofia optică apare între 8 şi 20 de ani. Acuitatea vizuală se reduce progresiv prin diminuarea progresivă a câmpului vizual şi a diferenţierii culorilor. Evoluţia se face deobicei spre cecitate.

Electroretinograma este normală, anomalia fiind localizată la nivelul nervului optic. În unele cazuri, a fost descrisă o hiperpigmentaţie retiniană periferică.

C. Asocierea leziunilor

Fiecare entitate clinică din cadrul sindromului are o evoluţie proprie. Asocierea simptomatică a tuturor celor 4 anomalii este foarte rară.

Cremers, pe 100 de cazuri a arătat următoarea asociere:

- DZ + atrofie optică – 35% din cazuri;
- DZ + atrofie optică + surditate – 31% din cazuri;
- DZ + atrofie optică + diabet insipid – 18% din cazuri.

2. Anomalii ale genei insulinei

Există forme de DZ de gravitate diferită, care pot avea drept cauză un defect al genei insulinei, o clivare deficitară a proinsulinei în insulină, cu transmitere autosomal dominantă, sau o substituţie a diverşilor aminoacizi, determinând scăderea efectului insulinei la nivelul receptorului insulinic. Aceste defecte sunt caracterizate de o insulinemie crescută (măsurată radioimunologic).

2.1 Leprechaunism

Acest sindrom se caracterizează prin retard de creştere intrauterină, hipoglicemii instalate rapid preprandial şi hiperglicemii postprandiale, asociate cu o rezistenţă crescută la insulină. Au fost descrise diferite defecte ale receptorilor insulinici, ceea ce demonstrează rolul insulinei şi al receptorilor ei în dezvoltarea intrauterină şi probabil în morfogeneză. Totuşi, mutaţiile complete ale genei receptorilor insulinici care duc la homozigoţi la absenţa funcţionării receptorilor insulinici, nu dau anomalii ale organogenezei. Născuţii cu aceste defecte vor dezvolta forme severe de leprechaunism, cei mai mulţi decedând în primul an de viaţă.

2.2 Sindromul Rabson - Mendelhall

Această entitate este definită printr-o serie de manifestări clinice care par să îmbine pe cele din acanthosis nigricans cu rezistenţă la insulină cu cele din

leprechaunism.

Trăsăturile caracteristice ale acestui sindrom:

- acanthosis nigricans;
- anomalii ale dinţilor şi nasului;
- hiperplazia glandei pineale;
- rezistenţă la insulină.

Nu este clar dacă acest sindrom este complet distinct de leprechaunism, totuşi speranţa de viaţă a pacienţilor cu acest sindrom este peste un an.

3. Alte sindroame genetice rare în evoluţia cărora poate apare diabetul zaharat

3.1. Sindromul Klinefelter

Asocierea DZ în evoluţia sindromului Klinefelter, se apreciază la un procent de 8 – 10% din cazuri, mult mai frecvent (25 – 40%) regăsindu-se scăderea toleranţei la glucoză.

3.2. Sindromul Turner

Scăderea toleranţei la glucoză la bolnavele cu sindrom Turner (cariotip XO sau în mozaic), creşte o dată cu vârsta ajungând în perioada pubertăţii la un procent de 80% din cazuri. Pacientele cu DZ în familie, au un risc mare pentru a face DZ. O analiză genetică şi imunologică în aceste situaţii nu s-a făcut încă.

3.3. Trisomia 21

Diabetul zaharat are o incidenţă de 4 –5 ori mai mare la bolnavii cu trisomie 21 decât în populaţia generală.

3.4. Sindromul Prader – Willi

Acest sindrom asociază obezitate excesivă, hiperinsulinism, rezistenţă crescută la acţiunea insulinei şi scăderea toleranţei pentru glucide.

3.5. Maladii neurodegenerative ereditare

În diferite sindroame cu distrofie musculară (coreea Hungtinton, sindromul Herman), apare în evoluţie o scădere a toleranţei la glucoză, până la tabloul clinic complet al DZ. Evoluţia DZ în aceste sindroame este în general benignă, fără complicaţii.

A. ***Ataxia Friedreich*** sau degenerescenţa spinocerebeloasă cu transmitere autosomal recesivă, se poate asocia cu DZ în 20 – 30% din cazuri. Debutul este în jurul vârstei de 30 de ani, după ce handicapul neurologic este evident.

B. ***Sindromul Refsum,*** este un sindrom de ataxie cerebeloasă, cu debut în adolescenţă. Diabetul zaharat la aceste cazuri apare mai precoce, putându-se asocia cu polinevrită, surditate, retinită pigmentară, ihtioză.

C. ***Sindromul Lawrance Moon Biedl-Bardet,*** asociază obezitate, retard mental, retinită pigmentară, polidactilie şi hipogonadism hipogonadotropic. Toleranţa scăzută la glucoză este frecvent întâlnită, de obicei secundar obezităţii. În

evoluţie poate apare şi DZ.

D. ***Insulinopenia secundară unei anomalii a secreţiei de insulină.***

În evoluţia anemiilor megaloblastice cauzate de un deficit de tiamină, se poate asocia uneori şi DZ, hipoacuzie, uneori chiar surditate.

Cercetările experimentale pe şobolani, au demonstrat că deficitul de tiamină determină anomalii ale secreţiei de insulină. Administrarea de tiamină scade necesarul insulinic.

Deşi rare, aceste sindroame oferă modele unice de înţelegere a multiplelor cauze de perturbare a metabolismului glucidic, de la alterarea secreţiei sau acţiunii insulinei, la deficitul receptorilor celulari sau a nivelului postreceptor

4. Diabetul zaharat determinat de un proces lezional pancreatic difuz

4.1 Mucoviscidoza

În mucoviscidoză, la fel ca în majoritatea afecţiunilor cronice, a crescut speranţa de viaţă, ceeace a permis observarea apariţiei unor complicaţii neîntâlnite în perioada în care evoluţia copiilor afectaţi era mult mai scurtă, cu deces la vârste mici.

A. Fiziopatologie

Studiile histologice (imunohistochimice, imunoenzimatice) ale pancreasului copiilor şi adulţilor tineri cu diabet, au permis înţelegerea fiziopatologică a producerii concomitente a diabetului la pacienţii cu mucoviscidoză.

Pancreasul pacienţilor cu diabet, suferă remanieri profunde ale părţii exocrine, cu dispariţia acinilor şi o marcată degenerescenţă grasă tisulară. Insulele Langerhans sunt înconjurate de colagen, şi disociate în benzi fibroase. Numărul celulelor β pancreatice este diminuat în comparaţie cu al pacienţilor cu mucoviscidoză dar fără diabet. Uneori, se observă imagini sugestive de nesidioblastoză, probabil datorită unui proces parţial de regenerare compensatorie. Nu există însă o corelaţie între imaginile de distrucţie β celulară şi deficitul insulinic. De aici, ipoteza că pe lângă diminuarea secreţiei insulinice prin reducerea numărului şi dezorganizarea structurală a insulelor pancreatice, mai intervin şi alte mecanisme care agravează insulopenia: secreţia exagerată de somatostatină inhibă secreţia de insulină.

La bolnavii cu mucoviscidoză care au o configuraţie genetică a sistemului HLA ce predispune pentru diabet (haplotip HLA DR_3/DR_4), s-au pus în evidenţă anticorpi anti celule β pancreatice (Stutchfield). Această constatare dovedeşte o intricare a mecanismelor de producere a diabetului în unele cazuri (proces lezional pancreatic difuz, asociat cu un mecanism autoimun).

B. Anomalii ale secreţiei de insulină

Studiul echilibrului glicemic cu ajutorul TTGO la bolnavii cu mucoviscidoză la care glicemia bazală este normală, a arătat o scădere a toleranţei la glucoză la 40 –

60% din cazuri (Seffner, Lippe, Rosman).

Răspunsul insulinic la stimularea cu glucoză (per os sau intravenos), este întodeauna scăzut, fără a se găsi o corelaţie între glicemie şi insulinemie.

Secreţia stimulată de peptid C este de asemenea deficitară la pacienţii care au o scădere a toleranţei la glucoză.

Valoarea HbA_{1c} depăşeşte valorile normale, fiind o investigaţie utilă, cu valoare predictivă pentru deteriorarea funcţională a pancreasului endocrin.

Afinitatea receptorilor celulari pentru insulină pare să fie influenţată de cantitatea de insulină din circulaţie şi nu de infecţiile concomitente (Lippe).

În cursul evoluţiei clinice a mucoviscidozei, scăderea toleranţei la glucoză apare iniţial în timpul episoadelor infecţioase.

Secreţia de glucagon scade la pacienţii cu toleranţă scăzută la glucoză (atât în valoare bazală cât şi la stimularea cu arginină).

Enteroglucagonul şi polipeptidul pancreatic au valori crescute.

Peptidul gastrointestinal (GIP) este scăzut, ceeace agravează insulinopenia poststimulativă.

C. Diabetul zaharat în mucoviscidoză

Prevalenţa DZ în mucoviscidoză variază la diferiţi autori, în funţie de anul şi grupele de vârstă la care s-a studiat această asociere.

În 1962 Rosman şi colab., analizând 1300 de pacienţi, descriu 10 cazuri de diabet, din care doar 3 primeau tratament cu insulină. Finkelstein şi colab. în 1988, apreciază prevalenţa DZ la 7 – 10% şi la 50% a scăderii toleranţei la glucoză la adolescenţii şi adulţii tineri cu mucoviscidoză.

Frecvenţa asocierii diabetului creşte o dată cu vechimea boli, aşa cum o dovedesc studiile efectuate pe grupe de vârstă.

Vârsta la care apare DZ la bolnavii cu mucoviscidoză este foarte diferită. Au fost descrise cazuri la care DZ a debutat la 5 dar şi la 32 de ani (Finkelstein), media de vârstă pentru debut fiind calculată la 19,8 ani.

Distribuţia pe sexe este egală pentru fete şi băieţi.

Insulinopenia poate fi descoperită în cursul examenelor biologice de bilanţ, şi poate fi totală sau parţială.

Debutul DZ poate fi acut, în situaţia în care nu se diagnostichează insulinopenia (valori mari ale HbA_{1c}, scăderea toleranţei la glucoză, sau chiar prin dozarea insulinei sanguine).

Particularitatea diabetului asociat cu mucoviscidoză este raritatea stărilor de cetoză sau cetoacidoză. Explicaţia o constituie prezenţa unei secreţii reziduale de insulină, dar şi reducerea concomitentă a secreţiei de glucagon.

D. Tratament

Asocierea la mucoviscidoză a diabetului sau numai a toleranţei scăzute la glucoză, agravează prognosticul bolnavului. În acest sens, este recomandat ca la bolnavii cu mucoviscidoză să se efectueze HbA_{1c} tot la 6 luni, pentru depistarea precoce a insulinopeniei.

În asemenea situaţii, tratamentul este dificil intervenind atât problema nutriţională cât şi cea psihologică (asocierea a două afecţiuni cronice).

Iniţial, schema terapeutică poate fi alcătuită din numai 2 injecţii de insulină. Infecţiile pulmonare cronice sau recidivante pot crea o insulinorezistenţă. În aceste situaţii, se recurge la schema de tratament intensiv cu 4 injecţii de insulină (BPT).

În ce priveşte alimentaţia, strategia nutriţională este aceea de a trata întâi mucoviscidoza, apoi diabetul. Necesarul energetic este cu 150% mai mare şi va fi repartizat în cât mai multe mese care să respecte proporţia dintre principiile alimentare (40% lipide, 40% glucide, 20% proteine).

Apetitul acestor copii este de cele mai multe ori capricios, motiv pentru care se preferă analogii de insulină în schema de insulinoterapie, pentru ca adaptarea insulinelor la alimentaţie să se facă mai uşor.

O soluţie terapeutică ar putea-o constitui transplantul pulmonar care trebuie asociat cu transplantul de pancreas la bolnavii cu mucoviscidoză şi diabet. Până în prezent, sunt puţini pacienţi care au putut beneficia de acest dublu transplant. Această soluţie terapeutică a fost propusă pentru că:

- bolnavii sunt tineri;
- nu au o boală autoimună;
- grefa de pancreas poate vindeca şi problemele digestive.

Concluzii

Odată cu creşterea speranţei de viaţă în mucoviscidoză, a apărut DZ ca o complicaţie evolutivă.

Apariţia deficitului de secreţie insulinică, trebuie diagnosticată precoce prin efectuarea HbA_{1c}, TTGO, determinarea peptidului C, a insulinemiei.

Diabetul zaharat din mucoviscidoză, se însoţeşte rar de cetoză.

Tratamentul este dificil, prin asocierea a două afecţiuni cronice, cu repercusiuni nutriţionale.

Insulinoterapia respectă regulile generale, cu observaţia că întotdeauna insulina este cea care se va adapta necesarului glucidic şi nu invers.

Alimentaţia va ţine cont în primul rând de satisfacerea necesarului energetic crescut (cu 150%) din mucoviscidoză, dar cu excluderea dulciurilor concentrate cu absorbţie rapidă.

4.2. Hemoglobinopatii şi hemosideroze

Anomalii ale toleranţei la glucoză au fost descrise în toate hemoglobinopatiile care necesită transfuzii repetate.

Saudek şi colab., consideră că 50% din bolnavii cu β thalasemie majoră au o toleranţă scăzută la glucoză şi 20% dintre ei fac DZ.

Producerea DZ este corelată cu frecvenţa transfuziilor, dar şi cu prezenţa DZ în antecedentele heredocolaterale ale pacienţilor.

Cauza insulinopeniei este considerată a fi urmarea acumulării de fier în celulele β pancreatice.

4.3. Cistinoza

Cristalele de cistină, produc o distrucţie a celulelor endocrine (β pancreatice şi tiroidiene), aspect ce favorizează în timp apariţia DZ în cadrul acestei afecţiuni.

4.4. Sindromul hemolic-uremic

În evoluţia sindromului hemolitic-uremic, leziunile vasculare determină o necroză totală a celulelor β pancreatice sau leziuni difuze pancreatice.

Insulinopenia secundară poate fi tranzitorie sau definitivă, cu apariţia DZ.

5. Diabetul zaharat în cadrul unor afecţiuni autoimune

5.1. Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto)

Tiroidita cronică limfocitară este frecvent întâlnită la pacienţii cu DZ tip 1. Se aproximează că 1 din 5 copii cu DZ au anticorpi antitiroidieni. Prevalenţa este de 2 – 20 de ori mai mare la pacienţii cu DZ decât în populaţia generală. Totuşi, numai un mic procent din aceşti pacienţi prezintă semne clinice de hipotiroidism. Intervalul dintre diagnosticul DZ şi al bolii tiroidiene este în medie în jur de 5 ani. Periodic, este indicat (din acest motiv) să se palpeze glanda tiroidă la pacienţii cu DZ. În cazul în care la palpare se decelează o creştere a consistenţei şi/sau a dimensiunilor glandei, este necesară determinarea titrului anticorpilor antitiroidieni şi a hormonului stimulator tiroidian (TSH). Un nivel sanguin al TSH mai mare de 10 μU/ml, indică existenţa sau debutul disfuncţiei tiroidiene, care va necesita tratament substitutiv cu hormon tiroidian.

5.2. Maladia Addison (insuficienţa adrenală)

Când DZ şi afectarea tiroidiană coexistă, trebuie avută în vedere posibilitatea instalării insuficienţei adrenale. Aceasta poate fi anunţată prin scăderea necesarului insulinic, accentuarea pigmentării pielii şi a mucoasei bucale, scădere ponderală, astenie, hipotensiune ortostatică, sau chiar o criză adisoniană francă, cu insuficienţă adrenală primară. Acest sindrom este foarte rar întâlnit în prima decadă de viaţă, dar poate apare după 20 de ani sau mai târziu.

5.3. Sindromul deficienţelor multiple endocrine

Acest sindrom este caracterizat prin DZ tip 1, atrofie de mucoasă intestinală asociată cu inflamaţie şi malabsorbţie severă, deficit de IgA, şi anticorpi circulanţi împotriva a numeroase glande endocrine incluzând tiroida, suprarenala, paratiroida, pancreasul şi gonadele. În plus, în familiile pacienţilor cu acest sindrom se poate întâlni frecvent la membri nediabetici alte boli autoimune (boală Graves, vitiligo, scleroză multiplă, complement seric scăzut etc.).

6. Diabetul zaharat după administrarea unor medicamente

Drogurile imunosupresive ciclosporina şi tacrolimus, sunt toxice pentru celulele β

pancreatice, cauzând apariţia DZ tip 1 la un procent semnificativ dintre cazurile tratate cu aceste medicamente.

Streptozotocin-ul şi rodenticidul Vacor de asemenea sunt toxice pentru celulele β pancreatice, conducând după utilizare la apariţia DZ tip 1.

Administrarea de L-asparaginază în tratamentul leucemiilor acute, poate antrena hiperglicemie, uneori chiar simptomatologia unui DZ, reversibil după întreruperea tratamentului citostatic. Această complicaţie terapeutică poate apare la 10% din pacienţii care primesc tratament cu L-asparaginază şi se datorează alterării secreţiei de insulină de către acest citostatic.

Bibliografie

Abboud M R, Alexander D, Najjar S S. Diabetes mellitus, thiamine-dependent megaloblastic anemia and sensorineutal deafness associated with deficient-ketoglutarate dehydrogenase activity. J Pediatr. –1985, 107, 537-541.

Andreoli S P, Bergstein J M. Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr.- 1982, 4, 541-545.

Beck-Nielsen H, Nilsen O H, Pedersen O. şi colab. Insulin action and insulin secretion in identical twins with MODY. Evidence for defects in both insulin action and secretion. Diabetes –1988, 37, 730-735,

Bell G I, Pilkis S J, Weber I T, Polonsky K S. Glucokinase mutatios, insulin secretion, and diabetes mellitus. Annu Rev Physiol 1996, 58, 171-86.

Bell GI. Et all-Gene for non-insulin dependent diabetis mellitus (maturity onset diabetis of the Young subtype) is liked to DNA polymorplism on chromosome 20q. proc Natt Acad Sci- 1991, 88, 1484-1488,.

Bertrams J, Wendel U, Koletzko S. HLA and Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet –1983, 2, 573.

Bianda T L, Schoenle E J, Spinas G A. Maturity-onset diabetes of the young (MODY)-ein heterogenes Krankheitsbild. Schweiz Med Wchenschr (Switzerland) Sep 20 1997, 127 (38), 1559-64.

Burns J C, Berman Er, Fagre J L, Sikes R H, Lum G M. Pancreatic islet cell necrosis: association with hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr.- 1982, 100, 582-584,

Byrne M M, Sturis J, Menzel S, Yamagat K, Fajans S S, Dronsfield M J, Bain S C, Hattersley A T, Velho G, Froguel P, Bell G I, Polonsky K S. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. Diabetes, Nov 1996, 45(11), 1503-10.

Carson M J, Slager U T, Steinber R M. Simultaneous occurrence of diabetes mellitus, diabetes insipidus, and optic atrophy in a brother and sister. Am J Dis Child –1977, 131, 1382-1384.

Chevre Jg, Hani Eh, Boutin P, Vaxillaire M, Blanche H, Vionnet N, Pardini Vc, Timsit J, Larger E, Charpentier G, Benckers D, Maes M, Bellanne-Chantelot C, Velho G, Froguel P. Mutation screening in 18 caucasian families suggest

the existence of other MODY genes. Diabetologia 1988 Sept, 41 (9),1017-23.
Ching Hon P, Burghen G, Bowman W P, AUR RJA. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L – asparaginase and prednisone. J Pediatr. –1981, 99, 46-50.
Cremers C W R J, Wijdeveld P G A B, Pinckers A J L G. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of he urinary tract and bladder,and other abnormalities (Wolfram syndrome). Acta Paediatr. Scand. (suppl) 1977, 264, 1-16.
Czernichow P.Dorchy H.,"Traitement et insulinoterapie " in Diabetologie pediatrique -1989, Doin Editeurs ,191 – 200.
Dussoix P, Tappy L, Philiphe J. Voyage helvetique a travers les caracteristiques cliniques et genetiques du diabete du sujet jeune, Schweiz Med Vochenschr Ian 311998, 182 (5),162-6.
Dussoix P, Vaxillaire M, Iynedjian P B, Tiercy J M, Ruiz J, Spinas G A, Berger W, Zahnd G, Froguel P, Philippe J. diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. Diabetes 1977 apr, 46, (4), 622-31.
Finkelstein S M, Wielinski C L, Elliot G R et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatr 1988, 112: 373-7.
Fishman L, Erlich RM. Wolfram syndrome: report of four new cases and a review of the literature. Diabetes Care 1986. 9: 405-8.
Geffner M E, Lippe B M, Kaplan S A et al. Carbohydrate tolerance in cystic fibrosis is closely linked to pancreatic exocrine function. Pediatr Res 1984. 11: 1107-11.
Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. Diabet Med (England) 1988Jan, 15 (1), 15-24.
Hűrter P,-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin
Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Haggblom M, Groop L. Cronic diabetic complications in patients with MODY 3 diabetes. Diabetologia 1998 Apr, 41 (4), 467-73.
Kayo T, Koizumi A.-Mapping of murine diabetogenic gene mody on chromosome 7 at D7Mit258 and its involvement in pancreatic islet and beta cell development during the perinatal period. J Clin Invest 1988 May15, 101 (10), 211-8.
Lestradet H, Deschamps I, Tichet J, Lestradet MO. Hyperglycemie chronique noninsulino prive de l`enfant. Arch Fr Pediatr 1989, 46, 19-24.
Lestradet H, Tanret A, Tichet J. Les formes frustes du diabete de l`enfant Journees annuelles de diabetologie de L`hotel-Dieu, 1973, Paris: Flammarion Medecine-Sciences , 133-48.
Lippe B M, Kaplan S A, Neufeld N D, Smith A, Scott M. insulin receptors in cystic fibrosis: increased receptor number and altered affinity. Pediatrics 1980. 65: 1018-22.
Matyka K A, Beards F, Appleton M, Ellard S, Hattersley A, Dunger DB. Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycemia.

Arch Dis Child 1988 Jun, 78, (6), 552-4.

Merkel P A, Simonson D C, Amiel S A et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. N Engl J Med 1988. 318: 809-14.

Niederau C, Merger M, Stemmel W et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? Diabetologia 1984. 26: 441-4.

Postic C, Shiota M, Niswender K D, Jetton T L, Chen Y, Moates J M, Shelton K D, Lindner J, Cherrington A D, Magnuson MA. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic beta cell—specific gene knock-outs using Cre recombinase. J Biol Chem 1999,Jan 1 274 (1), 305-15.

Rosman R C, Shwachman H, Kulczycki L. Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas. Am J Dis Child 1962. 104: 625-34.

Saker P J, Hattersley A T, Barrow B, Hammersley M S, Mclellan J A, Lo Y M, Olds R J, Gillmer M D, Holman R R, Turner R C. High prevalence of a missense mutation of the glucikinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. Diabetologia 1999 Nov, 39, (11), 1325-8.

Saudek C D, Hemm R M, Reterson C M. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia major. Metabolism 1977. 1: 43-52.

Stuchfield P R, O'Halloran S, Smith C S, Woodrwg J C, Bottazzo G F, Heaf D. HLA type, islet cell antibodies, and glucose intolerance in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1988. 1234-9.

Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. Diabet med Jan 1998, 15 (1), 11-4.

Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Passa P, Deschamps I, Robert JI, Weber IT, Marotta D, Pilkins SJ, Lipkind GM, Bell GJ, Froguel P. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. Diabetologia Feb. 1997, 40 (2), 217-24.

Velho G, Froguel P, Clement K, şi colab. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the Young, Lancet 1992, 340, 444-448

Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. Eur J Endocrinol Mar 1998, 138, (3), 233-9.

Velho G, Petersen K F, Perseghin G, Hwang J H, Rothman D L, Pueyo M E, Cline G W, Froguel P, Shulman G I. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY2) subjects. J Clin Invest oct 15, 1996, 98, (8), 1755-61.

Wilmshurts E G, Doledner J S, Holsclaw D S et al. Endogenous and exogenous insulin responses in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1975. 55: 75-82.

CAPITOLUL VIII

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPIL ŞI ADOLESCENT

IOANA MICLE

1. Obiective

Obiectivele tratamentului DZ la copil şi adolescent, sunt imediate şi la distanţă.

Imediat, tratamentul trebuie să asigure, să permită copilului o viaţă cât mai normală, să nu-i umbrească pe cât posibil copilăria şi bucuria de a trăi, să evite complicaţiile acute (hipo şi hiperglicemiile).

La distanţă, obiectivele urmăresc:

- o creştere şi dezvoltare normală;
- o bună integrare psihosocială şi profesională;
- profilaxia complicaţiilor cronice.

Aceste obiective se realizează prin menţinerea de durată a unei glicemii normale, uneori greu de obţinut.

2. Mijloace de tratament

Dacă în urmă cu 80 de ani se compara tratamentul DZ cu o troică (comparaţia aparţine lui Joslin – părintele diabetologiei Fig. 8.1.) în prezent se consideră ca mijloace de tratament următoarele:

Fig. 8.1. Troica lui Joslin

- insulinoterapia;
- alimentaţia;
- exerciţiul fizic;
- educaţia medicală specifică a pacientului şi a familiei lui;
- autocontrolul glicemic şi urinar (glicozurie – cetonurie).

O comparaţie sugestivă pentru mijloacele actuale de tratament poate fi făcută cu un templu grecesc. Fundaţia este asigurată de educaţia medicală specifică pe care se sprijină patru coloane: insulinoterapia; alimentaţia

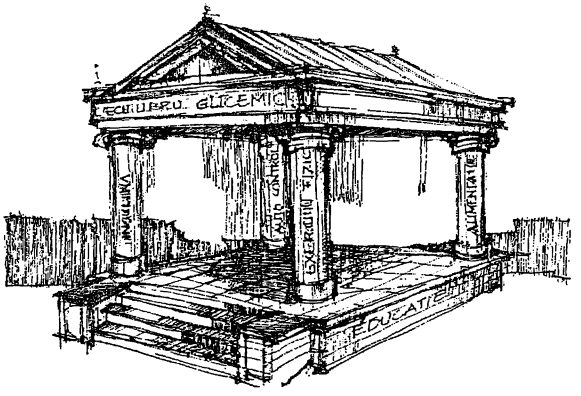


Fig. 8.2. Templul grecesc care se sprijină pe cele 4 coloane: insulinoterapia, alimentaţia corespunzătoare; exerciţiul fizic şi autocontrolul, fundaţia fiind asigurată de educaţia medicală

corespunzătoare; exerciţiul fizic şi autocontrolul. Echilibrul metabolic poate fi obţinut numai dacă toate aceste elemente din construcţie sunt respectate.

3. Strategii terapeutice

Strategiile terapeutice trebuie individualizate în funcţie de: vârstă, stadiul evolutiv al DZ, existenţa sau nu a anticorpilor antiinsulinici, structura familială, anomalii ale contrareglării hormonale.

Vârsta cronologică şi posibilităţile de înţelegere ale copilului, condiţionează nu numai educaţia medicală despre diabet, dar şi exigenţele legate de controlul metabolic. Copiii mici, care nu participă efectiv la tratamentul lor, au un risc mult mai mare pentru hipoglicemii severe, cu repercusiuni asupra funcţionalităţii SNC, motiv pentru care exigenţele echilibrului glicemic sunt mai reduse decât la orice altă vârstă.

Afecţiunile infecţioase intercurente frecvente, efortul fizic neprogramat şi intens, cresc dificultăţile terapeutice la această vârstă.

Stadiul evolutiv al DZ - cu existenţa sau nu a unei secreţii endogene reziduale de insulină este aproape decidiv pentru alegerea schemei de insulinoterapie.

Rolul familiei este deosebit de important, cu atât mai important, cu cât copilul este mai mic. Esenţial este nu atât starea materială a familiei, cât echilibrul familiei, acceptarea boli de către toţi membrii familiei care trebuie să fie motivaţi şi capabili să facă faţă exigenţelor impuse de diabet.

4. Echipa multidisciplinară

Pediatrul diabetolog are rolul de coordonator al unei întregi echipe necesare în realizarea obiectivelor tratamentului:

- asistenta educatoare;
- asistentă dieteticiană;
- asistentă socială;

- psiholog,

În cazul în care echipa nu este completă, pediatrul trebuie să suplinească membrul absent din echipă.

În debut, după stabilirea diagnosticului, pediatrul şi echipa sa trebuie să investească mai mult timp pentru educaţia copilului şi a familiei sale, până când aceştia vor fi capabili să preia tratamentul în condiţii de siguranţă. Durata primei internări va fi determinată deci nu de echilibrarea metabolică care se obţine în câteva zile, ci de acest proces de educaţie specifică despre diabet. Prima internare durează de obicei 1 – 2 săptămâni, cu întâlniri zilnice cu toţi membri echipei.

Pentru a întări sentimentul de siguranţă al copilului cu diabet şi al familiei sale, întâlnirile vor fi continuate apoi în ambulatoriul spitalului, vor primi şi numerele de telefon ale membrilor echipei, la care pot apela pentru obţinerea diferitelor sfaturi 24 de ore din 24.

După 1 –2 luni de la debutul boli, majoritatea copiilor şi familiile lor stăpânesc foarte bine exigenţele tratamentului, adaptarea dozelor de insulină în funcţie de rezultatele autocontrolului. În evoluţie pot să apară probleme psihologice de acceptare şi adeziune la autocontrol şi tratament. Este momentul în care psihologul are un rol important.

Echipa iniţială care a preluat copilul şi adolescentul cu diabet, se completează cu specialişti din alte domenii (oftalmologie, neurologie ş.a.), în momentul în care după 5 ani de evoluţie şi mai ales la pubertate se face "screening-ul " complicaţiilor cronice.

La sfârşitul adolescenţei (18 – 19 ani), pacientul trebuie transferat reţelei de diabetologie pentru adulţi. Tânărul cu diabet trebuie predat după un bilanţ clinico-biologic complet, un screening al complicaţiilor cronice. Ideal ar fi preluarea de către un diabetolog internist cu afinităţi, disponibilităţi psihologice pentru aceşti pacienţi, în vederea evitării discrepanţelor în abordarea psiho-medicală în cadrul consultaţiilor dintre diabetologul pediatru şi diabetologul internist, situaţii ce se pot repercuta negativ asupra tânărului cu diabet.

De multe ori, foşti copii şi adolescenţi cu diabet deveniţi adulţi, integraţi socio-profesional, rămân ataşaţi de pediatru cu care continuă să comunice, informându-l despre realizările lor socio-profesionale, familiale, problemele şi bucuriile lor.

5. Mijloace de evaluare a controlului metabolic

Calitatea echilibrului trebuie apreciată în permanenţă cu ajutorul unor parametri obiectivi. În prezent, dispunem de următorii parametri în aprecierea calităţii echilibrului glicemic:

- *Glicemia*, care dă o imagine de moment. Fără posibilitatea determinării repetate la domiciliu a glicemiei, nu se mai poate concepe în prezent un tratament corect. Efectuarea unei glicemii bazale cu ocazia controlului medical lunar, nu permite însă nici o concluzie pertinentă asupra echilibrului metabolic.
- *Glicozuria spontană*, oferă o imagine indirectă de mai lungă durată (4 – 6 ore), a evoluţiei glicemiei, în funcţie de pragul renal pentru glucoză al pacientului.

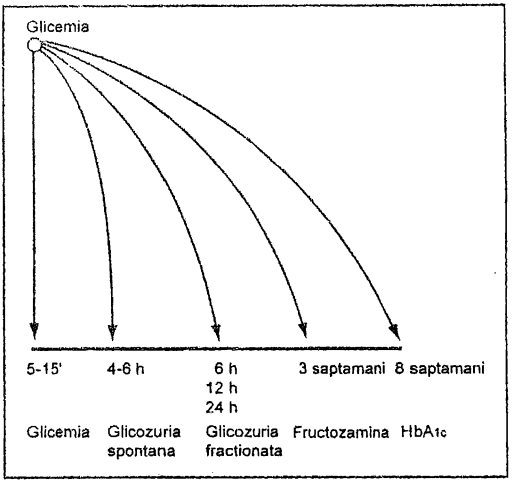


Fig. 8.4. Parametri de control ai calităţii echilibrului glicemic (după Hurter)

- *Glicozuria fracţionată* presupune determinarea glucozei în urina colectată într-un anumit interval de timp (6 –8- 12 – 24 de ore).
- *Fructozamina*, dă o imagine retrospectivă asupra echilibrului glicemic din ultimele 2 –3 săptămâni.
- *HbA_{1c}*, este direct corelată cu valoarea medie a glicemiilor din ultimele 8 –10 săptămâni. Este un parametru deosebit de important în aprecierea echilibrului glicemic de lungă durată a bolnavilor cu DZ.

Amănunte în legătură cu aceşti parametrii sunt prezentate în capitolul de autocontrol.

Este evident că în prezent, conducerea şi aprecierea tratamentului DZ tip 1, nu se poate face fără posibilitatea determinării repetate a glicemiilor, glicozuriilor şi a HbA_{1c}.

Glicemia şi glicozuria au un rol deosebit de important în monitorizarea zilnică a tratamentului şi în adaptarea dozelor de insulină.

HbA_{1c} este parametrul obiectiv cel mai important pentru aprecierea echilibrului glicemic de lungă durată.

6. Spitalizarea copilului şi adolescentului cu diabet zaharat tip 1

6.1. Prima spitalizare

La diagnosticul DZ - copilul şi adolescentul trebuie internat în spital pentru începerea insulinoterapiei, educaţia lui şi a familiei. Această primă internare este de dorit să fie cât mai scurtă. Echilibrarea metabolică se realizează de obicei în câteva zile, 2-3 zile (în funcţie de forma de debut), dar externarea nu se face până în momentul în care pacientul şi/sau familia nu au obţinut toate cunoştiinţele necesare pentru a putea să-şi rezolve problemele legate de tratamentul corect al bolii. Timpul

necesar educaţiei este variabil (7-14 zile) depinzând de vârsta copilului, nivelul socio-intelectual al copilului/familiei.

La externare, o dată cu reintegrarea în mediul familial şi şcolar apar noi factori ce intervin în echilibrul metabolic obţinut în spital. Aceştia sunt: orarul şcolar, exerciţiul fizic, reacţia familiei, emoţii. Mai multă activitate fizică decât în spital, reluarea parţială a secreţiei insulinei endogene pot determina apariţia hipoglicemiilor dacă nu se reduce doza de insulină. Un apetit recâştigat cu tentaţii alimentare mai mari acasă decât în spital pot determina abateri de la planul alimentaţiei stabilit. Riscul acestor abateri este cu atât mai mare cu cât regimul este mai rigid, nu este individualizat, nu ţine cont de preferinţele alimentare ale copilului, de programul lui şcolar.

Din aceste motive întâlnirile cu familia şi/sau copilul, adolescentul cu diabet, după prima externare din spital trebuie să fie frecvente, în prima lună chiar de 2-3 ori/săptămână pentru a adapta alimentaţia, a verifica adaptarea dozelor de insulină, a rezolva situaţiile noi ivite, a verifica şi a completa cunoştinţele despre diabet şi nu în ultimul rând în a acorda sprijinul psihologic şi a încuraja deciziile necesare a fi luate în noile condiţii.

6.2. Spitalizările ulterioare

Orice spitalizare presupune indiferent de vârstă un traumatism psihic, o scoatere din mediul natural al copilului şi adolescentului şi în acest fel crearea unei situaţii diferite pentru echilibrul metabolic al diabetului.

Preţul de cost al unei zile de spitalizare depăşeşte cu mult preţul de cost al mai multor consultaţii în ambulator. Din aceste motive în ţările în care există deja o tradiţie, o experienţă, o evidenţă cost/eficienţă a caselor de asigurări de sănătate nu se mai acceptă internarea nemotivată şi de lungă durată a pacientului cu diabet. Se preferă utilizarea fondurilor pentru profilaxia complicaţiilor tardive, asigurarea testelor necesare autocontrolului, îmbunătăţirea urmăririi în ambulator, asigurarea sprijinului psiho-social şi educaţional.

Situaţiile particulare în care copilul şi adolescentul cu diabet trebuie totuşi internat sunt următoarele:

- diabetul zaharat la debut;
- schimbarea schemei de tratament insulinic;
- complicaţii acute: hipoglicemia severă (comă), cetoacidoză diabetică;
- dezechilibru metabolic cronic (dezinteresul familiei, o complianţă scăzută a copilului pe o perioadă lungă de timp);
- o afecţiune intercurentă severă (accidente, sindroame de vărsătură, diaree, pneumonii, intervenţii chirurgicale);
- o afecţiune psihiatrică (anorexie nervoasă, bulimie, hipoglicemia factitia).

Spitalizarea copilului şi adolescentului cu DZ tip 1 trebuie redusă la minimum. Internarea la debut este obligatorie. Spitalizările ulterioare trebuie să fie cât mai rare şi cât mai scurte.

Bibliografie

***American Diabetes Association Clinical practice recommendations. Diabetes Care 1996,19 (Suppl.1): 8-15.

***American Diabetes Association. Clinical practice and recommendations 1996. Diabetes Care 19 (Supplement 1):1-118, 1996.

***Consensus Guidelines for the management of insulindependent (type I) diabetes IDDM in childhood and adolescence,1995 ISPAD.

***Diabetes Control and Complications Trial Research Group Efect of intensive diabetes treatment complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994,125:177-188.

***European IDDM Policy Group Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes. Meicom Europe BV,1993 Bussum, The Netherlands.

***European IDDM Policy Group. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes. Medicom Europe BV, Bussum, The Netherlands, 1993.

***Guidelines For The Development Af A National Programme For Diabetes Mellitus. WHO f Geneva 1991.

***Internatiuonal Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence. Freud Publishing House 1995, London Tel Aviv.

Behrman R, Kliegman R, Arvin A.-Nelson,Textbook of Pediatrics,1999,15th Edition,1647-1664

Bougneres P.F, Landais P, Mairesse A.M, Jais J.P, Jos J, Peyraud J, Wieliczko M. C, Chavoix P, Garandeau P, Asensi D, Ythier H, Rouland V, Mazoier T, Leturcq F, Raynaud E. Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. Diabetes Care 16:94-102, 1993.

Cefalu W.T, Parker T.B, Johnson C.R. Validity of serum fructosamine as index of short-term glycemic control in diabetic outpatients. Diabetes Care1988, 11:662-664.

Czernichow P.Dorchy H.,"Traitement et insulinoterapie " in Diabetologie pediatrique -1989, Doin Editeurs, 445 – 496.

Hürter P,-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin

Krans H.M.J., Porta M. And Keen H. Diabetes Care And Research In Europe: the St. Vincent Declaration action programme. 1992,WHO, Regional Office for Europe Copnehagen .

Micle I, Mărăzan M. – "Educaţia copilului cu DZ – mijloace şi rezultate",-Acta Diabetica Română- 1993, 19: 1- 160, 88-89.

Micle I, Nedici M. – "Pediatric Diabetic Education" – IDF Bulletin Supllement, 1992, 37, 3, 38.

Stuart B.J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med,1987.

CAPITOLUL IX

INSULINOTERAPIA

I. FIZIOLOGIA INSULINEI

MARIA-MIHAELA MIHU, RAMONA NICOLESCU

Descoperirea insulinei poate fi considerată una din cele mai importante ale acestui secol, nu numai datorită numeroaselor implicaţii pe care le are în procesele metabolice fundamentale, ci şi datorită utilizării sale terapeutice.

Relaţia dintre diabet şi pancreas a fost făcută pentru prima dată de Lancereaux între anii 1877 – 1887.

Descoperirea insulinei a fost făcută de Paulescu în 1920 – 1921.

Purificarea relativă a extractului pancreatic obţinut de Paulescu, dar suficientă pentru a fi utilizată la om a fost realizată de Collip în 1922.

Utilizarea terapeutică a extractului pancreatic al lui Paulescu şi purificat de Collip a fost realizată de Banting în 1922.

Structura primară a insulinei a fost precizată de Sanger în 1955, fiind prima proteină a cărei structură biochimică a fost lămurită.

Structura sa tridimensională a fost determinată prin tehnica difracţiei în raze X în 1969. În 1979 s-a realizat biosinteza insulinei prin tehnica AND-ului recombinat.

Astfel, insulina a fost primul hormon proteic izolat, cristalizat, sintetizat şi clonat.

1. Structura, biosinteza şi stocajul insulinei

1.1. Insulina

Insulina este formată din 2 lanţuri polipeptidice A şi B, cu o secvenţă specifică de aminoacizi, legate între ele prin punţi disulfidice (între cei 6 aminoacizi de cisteină), a căror distrugere produce o desfacere a legăturilor covalente cis B 19 cu cis A 20, cu pierderea activitatii biologice.

Lanţul A cu 21 aminoacizi este acid, lanţul B cu 31 aminoacizi este bază. Diferenţele între diverse insuline sunt date de secvenţele A 8, A 9, A 10, B 30.

Studiile de cristalografie cu raze X arată că molecula de insulină nu are structură

liniară, ci tridimensională, caracteristica, rezultat al aglomerării moleculelor de insulină sub formă de cristale (Fig. 9.1.).

Insulina este depozitată în granulele secretorii ale celulelor β pancreatice sub forma unor mici cristale de hexamer, format din 6 subunităţi (6 molecule de insulină) legate prin ioni de zinc. În sânge nu există aceste forme agregate de hexameri pentru că sunt dizolvate imediat după eliberare din granule.

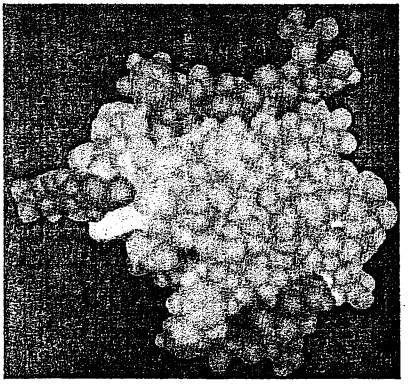


Fig. 9.1. Structura tridimensională a insulinei.

Greutatea moleculară a insulinei este de aproximativ 6000 daltoni, iar raza moleculei este de aproximativ 1,2 nm. Aceste caracteristici o situează în categoria polipeptidelor mari, având o difuzibilitate dificilă în ţesuturi. Aceasta este îngreunată şi de tendinţa la dimerizare şi hexamerizare a insulinei în preparatele comerciale, ceea ce întârzie şi mai mult absorbţia ei după injectare.

Insulina este solubilă la pH < 4 şi peste 7, iar ionii de zinc îi accentuează solubilitatea (pe această caracteristică se bazează fabricarea insulinei hiperconcentrate de 500 u/ ml).

Forma fiziologică, activă a insulinei circulante este cea de monomer. Cristalul de insulină poate conţine mici cantităţi de proinsulină şi peptid C.

Cristalul de insulină poate conţine mici cantităţi de proinsulină şi peptid C.

1.2. Proinsulina

Structura sa a fost descrisă de Steiner în 1967. Este precursorul insulinei, secretat de celulele β pancreatice. Este alcătuită dintr-un lanţ polipeptidic de 84 aminoacizi. Există şi un precursor al proinsulinei, preproinsulina, cu 107 aminoacizi.

Molecula de proinsulină conţine lanţul B al insulinei, peptid C şi lanţul A, în această ordine (Fig. 9.2.).

În sânge circulă insulina, peptid C şi proinsulina. Peptidul C se găseşte în cantităţi echimolare cu insulina, iar proinsulina reprezintă 20% din cantitatea de insulină circulantă.

1.3. Peptidul C

Peptidul C, peptid hormonal, cu 31 aminoacizi, face parte din molecula de proinsulină. Clivarea proinsulinei în insulină şi peptid C este realizată de proteazele

membranei celulelor β pancreatice. Eliberarea insulinei şi peptidului C în circulaţie se face în cantităţi echimolare. Timpul de înjumătăţire este 25 - 30 minute; nu este degradat hepatic, ci renal. Valorile plasmatice ale peptidului C la persoane normale sunt : 0,4 - 4,5 μg/l (0,13 - 1,48 pmol/ml), dozate imunologic.

Peptidul C este biologic activ:

- stimulează transportul de glucoză în muşchiul scheletic, independent de receptorul insulinic şi activarea tirokinazei. Stimularea transportului se face prin activarea ATP-azei Na/K.
- reduce filtrarea glomerulară la pacienţii cu diabet, fără alte complicaţii, excepţie hiperfiltrarea glomerulară (activare ATP - ază Na/K).
- îmbunătăţeşte funcţia nervilor senzitivi (creşte pragul de discriminare a temperaturii)
- rol în reglarea secreţiei de insulină (mecanism feedback).
- fără efect pe secreţia de glucagon.
- pacienţii cu diabet care păstrează o funcţie redusă pancreatică, datorită peptidului C au un risc scăzut de a dezvolta complicaţii.

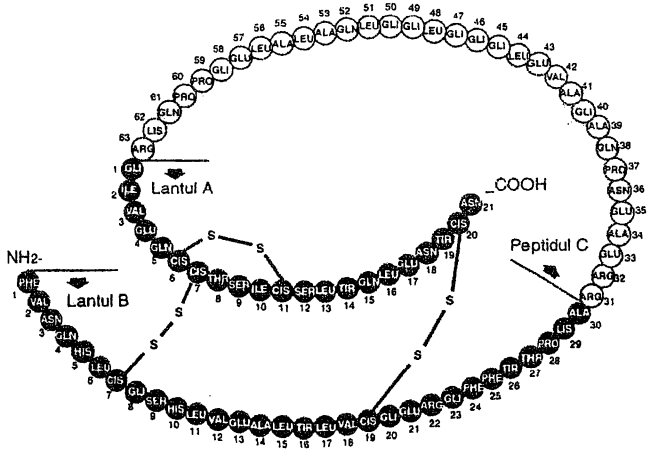


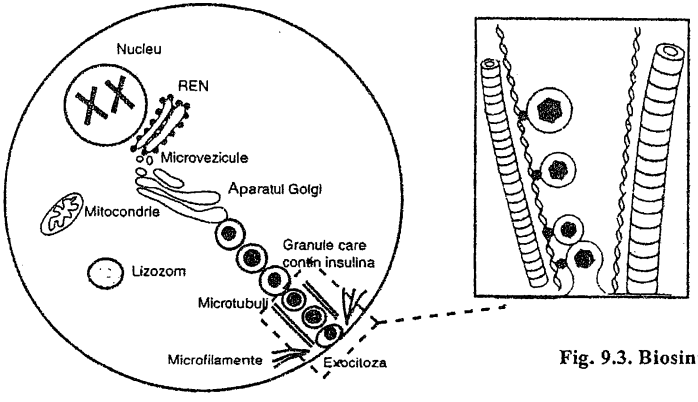
Fig. 9.2. Structura proinsulinei

1.4. Biosinteza insulinei

Insulina este sintetizată de către celulele β pancreatice ale insulelor Langerhans sub forma unui precursor numit proinsulina. Produsul imediat translatat al ARN_m este însă preproinsulina. Locurile intracelulare unde preproinsulina este sintetizată şi clivată rapid la proinsulină sunt polizomii RE rugos, această convertire fiind realizată sub influenţa proteazelor microzomale. Proinsulina rezultată este apoi transferată la aparatul Golgi printr-un proces dependent energetic. La nivelul aparatului Golgi se produce "împachetarea" în microvezicule cu suprafaţă rugoasă ce formează apoi granulele secretorii. În continuare, proteaze specifice clivează proinsulina în insulină şi peptid C. Insulina alături de zinc se acumulează în centru granulelor secretorii

mature care devin tot mai electrono-dense, iar peptidul C este localizat la periferia lor.

Eliberarea conținutului din granulele secretorii mature implică migrarea lor spre membrana plasmatică urmată de extruzia insulinei și a peptidului C. În citosolul celulelor β există microtubuli denumiți tubuline care ghidează mișcarea granulelor spre membrana plasmatică și o serie de microfilamente alcătuite din proteine contractile (actine) ce formează o rețea lângă membrana plasmatică și încercuiește granulele secretorii. Calea finală comună a secreției implică intrarea intracelulară a calciului ce rezultă în urma contracției microfilamentelor. În consecință, granulele secretorii sunt mutate la suprafața celulei unde conținutul este devărsat în spațiul extracelular. Acest proces a fost denumit emiocitoză (o formă a exocitozei).



Detaliu al granulelor de insulină și microfilamentelor

Fig. 9.3. Biosinteza și secreția insulinei

2. Secreția de insulină

Fiziologic, există o secreție bazală de insulină, condiție necesară pentru menținerea euglicemiei și o secreție postprandială, influențată direct de valorile glicemiei, factor cheie al reglării funcției insulare.

2.1. Secreția bazală de insulină

Cantitativ, secreția pancreatică de insulină variază între 0,25 – 1,5 u.i./h la subiecții normali și reprezintă 50% sau mai mult din secreția insulinică pe 24 ore.

Celulele β pancreatice secretă cantități aproximativ echimolare de peptid C și insulină, având ca rezultat o concentrație plasmatică venoasă sau arterială pentru insulină, la individul normal, de 3 – 15 u.i./ml (18 –90 pMol/l).

Ficatul extrage din sistemul venos portal la primul pasaj 60% din insulina secretată de pancreas, ceea ce duce, în parte, la o concentrație de 2,5 – 3 ori mai mare de insulină în vena portă, comparativ cu venele periferice.

Menținerea nivelului glicemic la valoarea normală este determinată de :

- sensibilitatea ficatului și țesuturilor periferice la insulină
- sensibilitatea celulelor insulare la glucoză.

2.2. Secreţia posprandială de insulină

Secreţia de insulină, sub influenţa stimulului fiziologic, hiperglicemic, are un caracter bifazic: o eliberare timpurie, al cărei vârf este atins la 5 – 7 minute, urmată de scădere rapidă şi o eliberare întârziată, lentă, care atinge nivelul maxim la 30 minute, după care scade continuu, până la încetarea stimulării.

Prima faza este rapidă şi se datorează hormonului existent în stoc, iar cea de a doua fază, cea lentă, implică predominant eliberarea de hormon stocat, dar pe măsură ce stimulul persistă devine din ce in ce mai dependentă de neosinteza hormonală.

Faza secundară a eliberării de insulină este direct proporţională cu nivelul glicemic dinainte de stimul.

Evaluarea secreţiei postprandiale de insulină se face prin:

- administrarea unui bolus de glucoză i.v. cu determinarea insulinemiei la 3 min. de la administrare. Stimulul maxim al secreţiei de insulină la om este reprezentat de un bolus de 20 g glucoza administrat rapid (bolus)
- testul de toleranţă orală la glucoză are rezultate variabile ale secreţiei de insulină. Explicaţiile pentru această variabilitate a răspunsului insulinic la glucoza administrata oral sunt:
  - variaţia absorbţiei glucozei cu timpul de golire al stomacului şi motilitatea intestinală,
  - insulina este secretată mult timp după ingestia de glucoză.

În concluzie, testul iv. evaluează funcţia celulelor β pancreatice- secreţia de insulină – la stimulul hiperglicemic, iar testul oral este o apreciere globală a toleranţei la glucoză.

Există factori fiziologici care influenţează secreţia de insulină:

În perioada neonatală, secreţia de insulină poate fi scăzută, datorită imaturităţii celulelor β. Este explicaţia fiziopatologică a diabetului tranzitoriu al nou- nascutului.

La vârstnici capacitatea secretorie β celulară scade.

Postul prelungit duce la o scădere a insulinemiei plasmatice şi la un răspuns secretor la glucoză diminuat. Aşa se explică "diabetul de foame", care dispare după o alimentaţie corespunzătoare. Această dependenţă a metabolismului celulelor β explică indicaţia ca alimentaţia dinaintea efectuării unui TTGO să fie normocalorică, normoglucidică.

Efortul fizic creşte sensibilitatea ţesuturilor periferice la acţiunea glucozei.

3. Reglarea secreţiei de insulină

Secreţia de insulină este reglată de numeroşi factori: nutritivi (hexoze, trioze, aminoacizi, lipide), hormonali, nervoşi şi medicamentoşi.

3.1. Factori nutritivi

Glucoza este fiziologic cea mai importantă în reglarea secreţiei insulinice. Acest

fapt este dovedit de fluctuaţiile momentane ale concentraţiei insulinei plasmatice care acompaniază fluctuaţiile glicemiei. Mecanismul intim prin care glucoza acţionează pe celulele β pancreatice determinând eliberarea insulinei nu a fost suficient elucidat. Datele arată că mai mult metabolismul intracelular al glucozei decât un semnal de la un receptor membranar produce stimularea eliberării insulinei (teoria energetică de control a insulino-secreţiei).

Aminoacizii sunt reglatori importanţi ai secreţiei de insulină; dintre ei arginina este stimulul cel mai puternic al secreţiei de insulină şi este frecvent utilizat în cercetare datorită siguranţei şi potenţei. Eliberarea de insulină stimulată de arginină este proportională cu nivelul glicemic ce precede încărcarea cu arginină.

Dintre **lipide**, numai trigliceridele cu lanţ mediu produc o creştere a secreţiei de insulină. La indivizii obezi, acetoacetatul conduce la creşterea secreţiei insulinice, dar colesterolul şi acizii graşi nu au efect asupra secreţiei de insulină.

3.2. Factori endocrini

Polipeptidele gastropancreatice, reprezentate de somatostatin şi glucagon modifică secreţia de insulină în sensul creşterii acesteia (glucagon) sau reducerii (somatostatin). Glucagon-like peptid (GLP – 1), polipeptidul inhibitor gastric, gastrina, colecistokinina şi secretina conduc la creşterea secreţiei de insulină, dependentă de glucoză.

Se adaugă efectul acestor hormoni intestinali pe absorbţia glucozei şi proteinelor (scade), pe motilitatea gastrointestinală (scade) şi pe fluxul sangvin splahnic (scade).

3.3. Reglarea nervoasă

Reglarea nervoasă a secreţiei de insulină se realizează **la nivel periferic**, prin intermediul:

- receptorilor α adrenergici, a căror activare inhibă secreţia de insulină;
- receptorilor β adrenergici, a căror activare stimulează secreţia de insulină. În general, activarea α predomină, rezultând o netă inhibiţie a secreţiei de insulină în timpul activităţii simpatice. În cursul stressului, combinaţia eliberării sistemice de adrenalină din glanda adrenală sau a noradrenalinei locale din nervii pancreatici conduce la supresia semnificativă a eliberării de insulină, contribuind la dezvoltarea hiperglicemiei de stress.
- receptorilor colinergici.

În prezent, se pune problema unei reglări peptidergice a secreţiei de insulină, prin eliberarea de neuropeptide la nivel pancreatic (VIP, calcitonina - gene related peptide, CGRP, colecistokinina, pancreozimina, neuropeptid Y, galanina, substanta P, encefaline) care controlează eliberarea de insulină.

La nivel central, centrii hipotalamici sunt implicaţi în reglarea secreţiei de insulină.

Stimularea nucleului ventromedian suprimă eliberarea de insulină, în timp ce

eliberarea de insulină creşte prin stimularea hipotalamusului lateral.

Rolul complet al sistemului nervos central în reglarea funcţiei secretorii a celulelor β este în curs de investigare.

Tabelul 9.1. Reglarea secreţiei de insulină prin substanţe non-glucidice.

Substanţa		Efect pe celulele β
Aminoacizi		Stimulator
Cetone		?
Hormoni	Hormon de creştere	Stimulator
	Glucagon	Stimulator
	Glucagon-like peptid 1	Stimulator
	Secretina	Stimulator
	Colecistokinina	Stimulator
	Gastrina	Stimulator
	Adrenocorticosteroizi	Inhibitor
	Somatostatina	Inhibitor
	Epinefrina	Inhibitor
	Norepinefrina	Inhibitor
	Prostaglandin E	Inhibitor
	Encefaline	Variabil
	Substanţa P	Variabil
Mecanisme nervoase	β adrenergice	Stimulator
	Parasimpatice	Stimulator
	α adrenergice	Inhibitor

3.4. Medicamentele

Există medicamente care *stimulează* secreţia de insulină (sulfoniluree, antiinflamatoare nonsteroidiene, blocanti α adrenergici) iar altele care o *inhibă* (agenţi simpatomimetici, glucocorticoizi, diuretice care pierd potasiu, β blocanti, diazoxid, fenitoin, etanol, citotoxice – streptozotocin, alloxan).

3.5. Rezistenţa la insulină

Rezistenţa periferică la insulină reprezintă un factor reglator al secreţiei insulinice, prin creşterea răspunsului celulelor β la glucoză. Creşterea nivelului plasmatic al insulinei este un mecanism adaptativ pentru menţinerea toleranţei la glucoză. Când acest mecanism dispare, se dezvoltă hiperglicemia. Obezitatea este cauza cea mai frecventă pentru insulinorezistenţă. Insulele pancreatice la indivizii obezi sunt mari, cu diametru mare, sugerând sporirea sintezei de insulină de către celulele β la aceşti indivizi, în timp ce existenţa unei corelaţii pozitive între nivelul plasmatic al insulinei şi greutatea ideală sugerează creşterea secreţiei de insulină. Nivelul de insulină variază cu încărcarea grasă din timpul intervenţiilor asupra dietei (reducerea dietei - scade nivelul insulinic ; supraalimentaţia - creşte nivelul de insulină), sugerând că hiperinsulinemia este o consecinţă a obezităţii.

4. Fiziopatologia secreției de insulină în DZ tip 1

Majoritatea pacienților cu DZ tip 1, cu evoluție de peste 5 ani nu mai au secreție endogenă de insulină, atât în stadiul bazal cât și postprandial. 20 – 25% din celulele β sunt potențial viabile la debutul diabetului, dar cu funcționalitate afectată datorită suprasolicitării metabolice (hiperglicemie) și eliberării locale de citokine datorită procesului autoimun localizat la nivelul celulelor β.

Primul marker al afectării funcționale a celulelor pancreatice pare a fi pierderea fazei acute rapide de răspuns insulinic la încărcarea iv. cu glucoză. Indivizii care evoluează spre diabet tip 1, clinic pot avea o pierdere completă a răspunsului insulinic, cu un test de toleranță orală la glucoză aproape normal.

La debutul clinic al diabetului, secreția stimulată de peptid C este sub 20 %. Rata de reducere este mai rapidă la copil și adolescent, decât la adulți. Această reducere poate fi încetinită prin asigurarea unui control metabolic strict prin utilizarea pompei de insulină sau a unei scheme de insulinoterapie cu multiple injecții și supraveghere glicemică permanentă, pentru a diminua suprasolicitarea metabolică a celulelor β pancreatice. După inițierea terapiei insulinice, peste 40 % din pacienți ajung la o remisie parțială (reducerea cantității de insulină) explicabilă prin îmbunătățirea funcției celulelor β.

5. Mecanismele de acțiune ale insulinei

5.1. Receptorul de insulină

Acțiunea insulinei la nivel tisular presupune fixarea acesteia pe un **receptor membranar specific**, prezent la nivelul celei mai mari părți a țesuturilor, fiind intermediar obligatoriu între insulină, hormonul peptidic circulant și mesagerii secundari intracelulari, responsabili de diferitele acțiuni fiziologice ale hormonului (transport glucoză, sinteza de glicogen, glicoliză, acțiunea mitogenă).

Unitatea funcțională a receptorului insulinic este compusă din 2 lanțuri α extracelulare, care leagă insulina și 2 lanțuri β a căror porțiune intracelulară are funcție enzimatică de tip tirozinkinază (Fig. 9.4.).

Lanțul α este format din 735 aminoacizi. Lanțul β conține 650 aminoacizi, cu o porțiune extracelulară și o porțiune transmembranară, la nivelul căreia este localizată tirozinkinaza.

Gena receptorului uman al insulinei este localizată pe cromozomul 19, la nivelul bandei p; 13.2 – p 13.3.

Funcțiile receptorului insulinic sunt reprezentate de :

- legarea insulinei, funcție îndeplinită în întregime de lanțul α. O singură moleculă de insulină se leagă la 2 lanțuri α cu mare afinitate; o a doua

moleculă, teoretic, se poate lega la acest complex, cu afinitate slabă.

- transmiterea efectelor insulinice, prin activarea tirozinkinazei, situată la nivelul porţiunii intracelulare a lanţului β.

Numărul receptorilor insulinici de pe suprafaţa membranară a unei celule variază între 50.000 (adipocit) şi 250.000 (hepatocit). O activitate insulinică maximală se înregistrează la ocuparea a 10 – 20 % din toţi receptorii. Pe măsura ocupării acestor receptori, ceilalţi, rămaşi liberi îşi diminuă automat afinitatea faţă de insulină printr-un proces de "cooperare negativă" legat de modificarea conformaţiei lanţului extracelular α.

În condiţii de creştere marcată şi prelungită a concentraţiei de insulină în mediul înconjurător, numărul receptorilor scade. Fenomenul, "dawn regulation", joacă un rol major în insulinorezistenţa din obezitate.

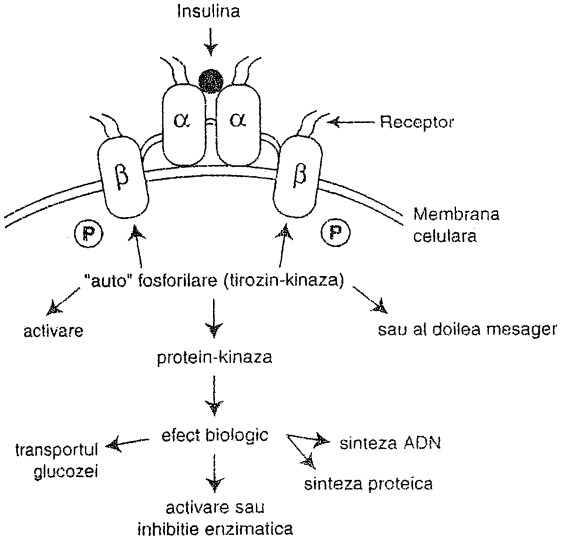


Fig. 9.4. Structura receptorului de insulină

Turnover-ul receptorilor insulinici

Microscopia electronică a evidenţiat cum după fixarea insulinei de receptor, complexul hormon-receptor intră în celulă prin endocitoză unde atât hormonul cât şi cele două subunităţi ale receptorului sunt degradate în lizozomi. Totuşi, majoritatea receptorilor internalizaţi sunt reciclaţi înapoi la membrană. (Fig. 9.5.).

Timpul de înjumătăţire al receptorului este de 7-12 ore, dar poate fi scurtat prin prezenţa insulinei (degradarea este crescută de expunerea la insulină). Un singur receptor poate face mai multe cicluri până este degradat. Numeroase studii arată cum complexul hormon-receptor este concentrat în endozomii aparatului Golgi într-un grad mai mare decât în lizozomi. La nivelul endozomilor, complexul hormon-receptor este disociat: hormonul e direcţionat spre lizozomi, iar receptorul e reciclat la suprafaţa celulei. El poate fi şi degradat prin proteoliză lizozomală sau sechestrat.

În timp ce interacţiunea insulinei cu receptorul său se cunoaşte, mecanismele moleculare intracelulare prin care acţionează insulina sunt insuficient elucidate.

Mai multe studii arată că transportul intracelular al glucozei se face prin intermediul unor proteine transportoare notate GLUT 1-5. Izoformele GLUT 1şi GLUT 3 sunt prezente în eritrocite şi celulele nervoase şi nu necesită prezenţa insulinei pentru pătrunderea glucozei în celule. De aceea, în ceto-acidoză, când toate celulele organismului suferă, pacientul nu intră aşa de repede în comă pentru că celula nervoasă preia glucoza din sânge chiar în hipoinsulinemie. GLUT 4 este prezentă în adipocite şi celulele musculare şi facilitează intrarea glucozei în celulă numai în prezenţa insulinei, iar GLUT 3 se găseşte în hepatocite, celulele β pancreatice şi rinichi şi facilitează un flux bidirecţional al glucozei la nivelul membranei plasmatice.

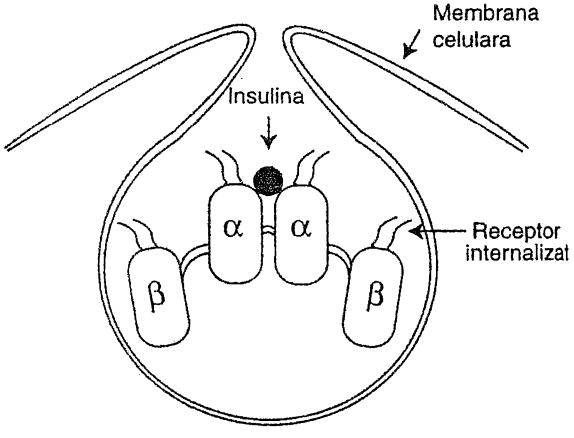


Fig. 9.5. Internalizarea complexului hormon-receptor

Receptorii insulinici prezintă o serie de modificări fiziologice:

- **efectul vârstei** – scăderea numărului odată cu vârsta, cu scăderea consecutivă a sensibilităţii la insulină.
- **influenţa alimentaţiei** – dietele hiperglicemice sunt însoţite de hiperinsulinism, bine exprimat după 5 – 7 zile. După 2 săptămâni se înregistrează o scădere a afinităţii receptorilor pentru insulină, iar apoi a numărului lor. Insulinorezistenţa se înregistrează şi după diete bogate în lipide, ca urmare a creşterii oxidării lipidice.
- **postul prelungit** – se însoţeşte de scăderea insulinemiei şi creşterea sensibilităţii receptorilor insulinici. Numărul lor nu pare a se modifica.
- **efortul fizic** – creşte afinitatea receptorilor pentru insulină. Persoanele antrenate sunt foarte sensibile la insulină. Ele pot metaboliza glucoza la un ritm normal, chiar atunci când insulinemia este mai mică cu 50-70 % faţă de normal.
- **sensibilitatea la insulină** scade în perioada pubertară, în cursul sarcinii şi a tratamentului contraceptiv.

Anomalii funcţionale ale receptorului insulinic cu expresivitate clinică

În cadrul rezistenţei la insulină multe boli pot fi considerate consecinţa unei mutaţii a receptorului insulinic. Astfel, anumite sindroame rare se asociază cu o transmitere hereditară a unei rezistenţe majore la insulină, cu anomalii funcţionale ale receptorului.

Leprechaunismul este un sindrom malformativ rar, asociind modificări morfologice ale feţei, membrelor, retard de dezvoltare şi hirsutism. Supravieţuirea acestor copii este de câţiva ani. Biologic, tabloul este dominat de rezistenţa la insulină, tradusă prin insulinemie extrem de crescută.

Insulinorezistenta de tip A este mai frecventă şi este descoperită în mod esenţial la tinere pubere în faţa unei asociaţii : hiperandrogenie + acanthosis nigricans. Existenţa unei intoleranţe la glucoză + insulinemie crescută stabileşte diagnosticul.

Diabetul lipoatrofic se prezintă ca un diabet non–insulinodependent, dar cu existenţa caracteristică a unei atrofii totale sau localizate a ţesutului adipos subcutanat. Hepatomegalia este frecvent prezentă. Acest sindrom poate fi observat la naştere sau la vârsta adultă. Biologic, în afara hiperglicemiei şi rezistenţei la insulină, o hipertrigliceridemie este frecvent asociată.

Sindromul Rabson – Mendenhall este un sindrom malformativ rar, asociind anomalii ale fanerelor şi hiperplazie suprarenală şi pineală. Biologic, rezistenţa la insulină este marcată.

5.2. Rolurile insulinei în metabolismul intermediar

Metabolismul glucidic. Insulina acţionează asupra metabolismului glucidic la nivel hepatic, unde creşte sinteza de glicogen şi diminuă gluconeogeneza, la nivel muscular unde glucoza este transformată în energie sau depusă sub formă de glicogen, la nivelul ţesutului adipos unde glucoza este transformată în glicerol şi depusă sub formă de trigliceride de rezervă.

Metabolismul proteic. Insulina stimulează atât transportul de aminoacizi în celulă cât şi încorporarea lor în proteine, ambele acţiuni fiind independente faţă de efectele asupra transportului de glucoză. Muşchiul este principalul loc de acţiune pentru metabolismul proteic. Insulina stimulează sinteza proteică la nivelul mitocondriilor şi ribozomilor, crescând paralel şi sinteza de ARN.

Metabolismul lipidic. Insulina creşte formarea de trigliceride prin sporirea formării de acizi graşi în celula grasă şi utilizarea glucozei, prin precursorul imediat L–α glicerofosfat, din care se formează glicerolul, care prin esterificare cu acizi graşi formează trigliceride (Tabelul 9.2.).

6. Degradarea insulinei.

Degradarea insulinei este un proces complex şi incomplet elucidat, timpul de înjumătăţire (T 1/2) al insulinei fiind de 6-10 minute.

Ficatul pare a fi responsabil de 40%-60% din degradarea insulinei, iar rinichiul de 15%-20% din degradarea ei. În insuficienţa renală cronică preluarea insulinei de către rinichi scade la 9% şi prin scăderea necesarului insulinic apare riscul de hipoglicemii.

Probabil că la degradarea insulinei participă şi ţesutul muscular şi adipos.

S–au luat în considerare 3 mecanisme majore de degradare a insulinei:

- activitate enzimatica lizozomală;
- reducerea legăturilor disulfidice sub acţiunea glutation–insulin-transhidrogenazei, cu păstrarea intactă a lanţurilor A şi B;
- degradare proteolitică specifică mediată de insulinprotează, enzimă ce degradează insulina, proinsulina şi glucagonul.

Tabelul 9.2. Efectele fiziologice ale insulinei pe metabolismul intermediar

Ţesut	Status insulinic crescut (postprandial)	Status insulinic redus (diabet)
Ficat	Captare glucoză Sinteză glicogen Lipogeneză Cetogeneză absentă Gluconeogeneză absentă	 Glicogenoliză Cetogeneză Gluconeogeneză
Muşchi	Captare glucoză Oxidare glucoză Sinteză glicogen Sinteză proteică	Absenţa captării glucozei Oxidare acizi graşi Glicogenoliză Proteoliza → aminoacizi
Ţesut adipos	Captare glucoză Sinteză lipide Captare trigliceride	Absenţa captării glucozei Lipoliza → acizi graşi

CONCLUZII

Insulina este hormonul cu rol cheie in metabolismul intracelular al glucozei.

La nivelul celulei β pancreatice, insulina se sintetizează sub forma unui precursor, proinsulina, în care cele două lanţuri sunt legate printr-un polipeptid de legatură peptid C. Secreţia insulinei presupune activarea ei, prin desprinderea peptidului C,indicator al secreţiei endogene de insulină.

Există o secreţie bazală de insulina, necesară menţinerii euglicemiei si o secreţie postprandială, care reprezintă adaptarea la hiperglicemie, secreţie insulinică reglată complex de glucoză şi alţi nutrienţi (aminoacizi, grăsimi), hormoni, factori nervoşi, medicamente.

Implicarea insulinei în multiple căi metabolice (glucidică, lipidică, protidică) este precedată cu necesitate de fixarea ei pe un receptor membranar specific.

Bibliografie

E. Clauser, C. Anzan, I. Leconte, 1995, Annales d'Endocrinologie, Paris, 56,515 – 521.

Steven E. Kalen, David Mc Culloch, Daniel Porte, 1997, International Texbook of Diabetes Mellitus, Second Edition.

Wieland Kiess – Hormone Research,1998,50 (suppl.1).

C. Ionescu – Târgovişte – Insulina. Descoperirea medicală a secolului aparţine românului N.C.Paulescu, Bucuresti,1996, Editura Geneze.

Taylor SI.Lilly lecture: Molecular mechanisms of insulin resistance, 1992, Diabetes, 41:1473 – 90.

Teodorescu Exarcu – Fiziologia si fiziopatologia sistemului endocrin 1989

II. PREPARATE DE INSULINĂ

IOANA MICLE

Paulescu, în 1921, descoperă insulina; Collip realizează purificarea ei, pentru a putea fi utilizată în tratamentul DZ la om în 1922 de către Banting.

Leonard Thompson în vârstă de 14 ani este primul pacient cu DZ tip 1 salvat prin administrarea de insulină în ianuarie 1922 (Fig. 9.6.).

Fig. 9.6. Leonard Thompson: la debutul DZ tip 1, înainte de începerea tratamentului cu insulină (stânga); după începerea tratamentului cu insulină (centru); la maturitate (dreapta)

O discuție despre necesitatea insulinoterapiei este inutilă în diabetologia pediatrică. Toți copiii și adolescenții cu DZ tip 1 trebuie să primească insulină imediat după stabilirea diagnosticului, tratament ce va fi continuat toată viața.

1. Prezentarea și clasificarea preparatelor de insulină

Principalele progrese realizate în domeniul preparatelor de insulină au fost:

- producția pe scară largă a preparatelor de insulină cristalină;
- obținerea insulinelor cu acțiune prelungită (1930 - 1950);
- producerea insulinelor înalt purificate - monocomponente (1970);
- obținerea insulinelor "umane" (1980);
- producerea pe cale semisintetică a "analogilor de insulină" (insulină ultrarapidă).

Criterii de clasificare a preparatelor insulinice:

- după origine
  - insuline de origine animală
  - insuline "umane" obținute prin:
    - biosinteză
    - semisinteză
- după concentrație
  - 1 ml = 40 ui insulină
  - 1 ml = 100 ui insulină
- după durata de acțiune
  - insulină rapidă
  - insulină cu acțiune prelungită
    - intermediare
    - lente
    - ultralente
  - mixturi de insulină
    - proprii
    - premixate
  - analogii de insulină (insulină ultrarapidă

1.1. Clasificare după origine

Insulina de origine animală (bovină, porcină)

Pană în 1980, insulina era obținută doar din pancreasul animalelor sacrificate (bovine, porcine) (Fig. 9.7.).

Insulina cristalină este un extract nepurificat ce conține 80% insulină cristalină.

Prin cromatografia acestui extract pancreatic se pot izola 3 fracțiuni:

- *Fracțiunea "a"* ce conține mai ales proteine ale pancreasului exocrin și o cantitate mică de insulină. Această fracțiune este foarte antigenică.
- *Fracțiunea "b"* este formată preponderent din precursorul insulinei - proinsulina. Și această fracțiune este foarte antigenică.
- *Fracțiunea "c"* conține preponderent insulina in formă pură. Printr-o nouă cromatografie a fracțiunii "c" se obține insulina monocomponentă ce conține 99,9% insulină pură.

Anticorpii antiinsulinici

Berson și Yalow dovedesc pentru prima dată în 1959 că, după câteva zile (săptămâni) de la începerea tratamentului substitutiv cu insulină animală, apar anticorpii antiinsulinici circulanți care neutralizează acțiunea insulinei.

Anticorpii antiinsulină apar deoarece compoziția chimică a insulinelor de origine animală este diferită de compoziția chimică a insulinei umane.

Insulina porcină diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid pe când insulina bovină diferă de insulina umană prin 3 aminoacizi.

Rezultă că insulina bovină este mai antigenică decât cea de porc.

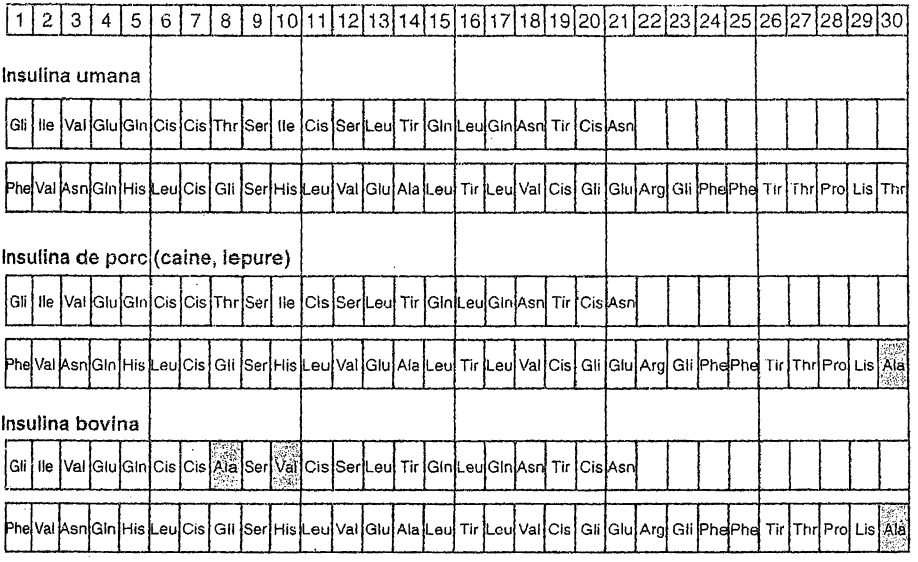


Fig. 9.7. Molecula de insulină umană, de porc şi bovină

Insulina monospecie

Dacă iniţial, se extrăgea insulina din pancreasul de porc şi bovine, după precizarea compoziţiei chimice şi a comportamentului antigenic, insulina se extrage separat sau din pancreasul de porc sau de bovine.

Insulinele "umane"

Se obţin pe doua căi:

- biosinteză prin inginerie genetică
- semisinteză

Insulina umană prin biosinteză se obţine pentru prima dată la sfârşitul anului 1979 prin inginerie genetică (Fig. 9.7.).

Bioingineria genetică sintetizează ADN specific insulinei umane pentru lanţul A şi B care se introduce prin chirurgia genetică într-un plasmid al Escherichiei Coli K12. Această bacterie se cultivă într-un mediu de cultură, ea sintetizează lanţul A şi B al insulinei umane. După liza bacteriană in vitro, se extrag lanţurile A şi B care se unesc prin două lanţuri disulfurice pentru a obţine o insulină cu o compoziţie identică cu insulina umană.

În 1983, Chance şi Johnson imaginează o nouă posibilitate de obţinere prin bioinginerie a insulinei umane. Ei sintetizează de această dată o genă a proinsulinei umane; proinsulina umană astfel obţinută se tripsinizează pentru a separa peptidul C de insulină.

Thim si colaboratorii, în 1986, utilizând levuri (Saccharomyces cerevisiae) obţin o mini-proinsulină, care este de fapt un precursor insulinic cu un singur lanţ.

Insulina umană obținută prin semisinteză

În 1976, Obermaier, Geiger și Markussen în 1982 utilizând insulină de porc înalt purificată, înlocuiesc aminoacidul din lanțul B-alanină cu treonină, obținând o insulină cu aceeași structură chimică cu cea a insulinei umane.

Insulinele "umane" obținute prin biosinteză sau semisinteză au aceleași efecte metabolice și o identitate antigenică cu insulina umană. Având o imunogenitate foarte redusă se recomandă a fi utilizate în exclusivitate în tratamentul copiilor și adolescenților cu diabet.

1.2. Clasificarea în funcție de concentrație

Insulina poate fi prezentată în flacoane de 10 ml (pentru injecții cu siringa) sau în cartușe (pentru stilouri de insulină sau pompe de insulină).

Flacoanele pot avea o concentrație diferită: 1 ml - 40 ui insulină sau 1 ml - 100 ui insulină.

Cartușele sunt de 1,5 sau 3 ml având o concentrație de 1 ml -1 00 ui insulină. Pentru pompele de insulină se utilizează insulina în concentrații mari 1 ml = 500 ui.

1.3. Clasificarea în funcție de durata de acțiune

În funcție de durata de acțiune insulinele se împart în insuline cu acțiune rapidă (IR) și insuline cu acțiune prelungită. (Fig. 9.8.).

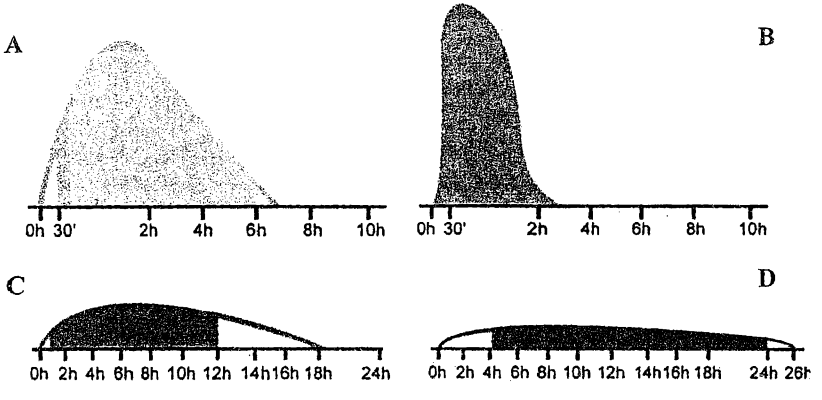


Fig. 9.8. Timpul de acțiune al diferitelor tipuri de insulină: insulină rapidă (A); analog de insulină (B); insulină intermediară (C); insulină lentă (D)

Clasificarea este însă mai complexă:

A. insulina rapidă (IR), intră repede în acțiune, se termină repede (insulină normală, "altinsulin")

B. Insuline cu acțiune prelungită, pot fi subâmpărțite în:

- insuline cu acțiune intermediară (I.I.)
- insuline lente și ultralente

C. Combinații de IR + I.I.

- -amestec propriu
- -premixate

D. Analogii de insulină (acțiune ultrarapidă)

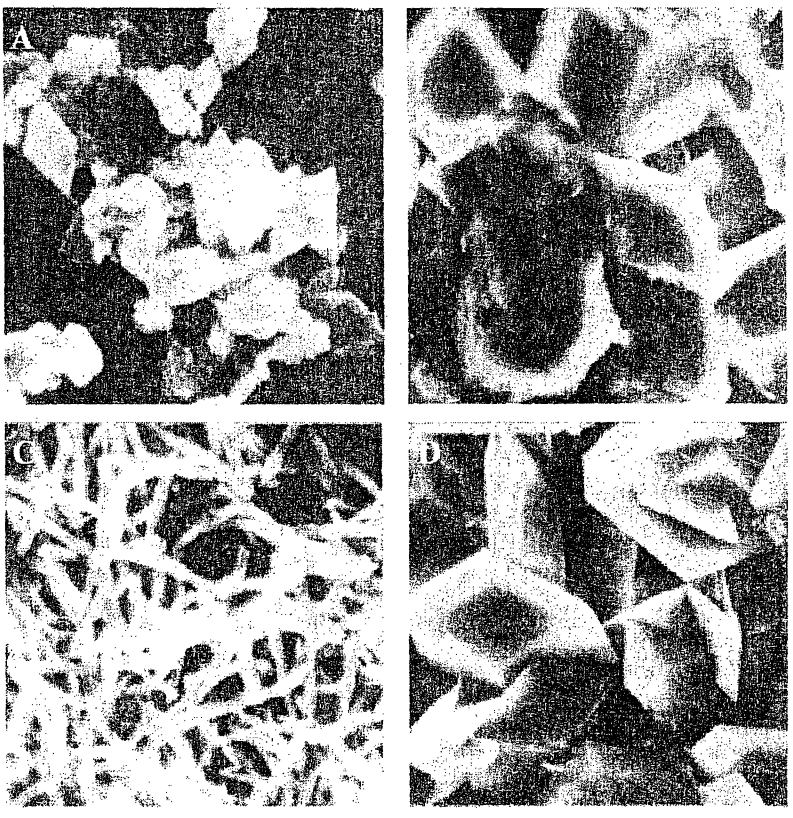


Fig. 9.9. Cristale de insulină: Insulină rapidă - A; Monotard (zinc insulină) - B; Isophane Protamin-Insulină (NPH) - C; Ultratard (zinc insulină cristalină) - D

A. Insulina rapidă (IR)

Prima insulină utilizată a fost insulina cu acţiune rapidă, motiv pentru care autorii germani o numesc "altinsulin". Ea mai este cunoscută şi sub denumirea de insulină normală sau cu durată scurtă de acţiune.

Este un preparat clar.

Farmacocinetică:

Insulina rapidă ca toate preparatele de insulină are o acţiune biologică doar după administrarea ei parenterală.

- Administrată s.c.
  - acţiunea ei începe la 15-30 minute de la administrare
  - vârful de acţiune este in funcţie de cantitatea injectată
    - la doze mici (0,05 ui/kc) - între 1 h 30 minute şi 3 ore
    - la doze medii (0,2 ui/kc) - între 2-5 ore
    - la doze mari (0,4 ui/kc) - între 2 h 30 minute şi 7 ore
  - durata de acţiune (între 5 şi 8 ore) depinde şi ea de doza injectată s.c.
- In administrarea i.m. timpul de începere a acţiunii este mai scurt.

Rata de îndepărtare a insulinei odată ajunsă în circulaţie este foarte rapidă, concentraţia ei plasmatică depinde în primul rând de rata absorbţiei. Aşa cum am arătat rata absorbţiei depinde de doza de insulină injectată, pe lângă alţi numeroşi factori.

- Administrarea i.v.- **insulina rapidă este singura insulină ce poate fi administrată iv**. În această situaţie:
  - acţiunea începe la 15 minute de la administrare;
  - timpul de înjumătăţire este foarte scurt, între 4-15 minute (după autori);
  - acţiunea maximă se atinge la 30 minute;
  - durata de acţiune este de aproximativ 2 ore;

Indicaţii de utilizare

Insulina rapidă se recomandă:

- în debutul diabetului cu stare de cetoză;
- în intervenţii chirurgicale;
- în caz de situaţii metabolice instabile, ce se modifică rapid;
- în tratamentul de substituţie cu injecţii multiple, ca insulină prandială (în bazal prandial terapie);
- în amestecuri cu insulinele cu acţiune prelungită, realizându-se amestec extemporaneu propriu sau existând ca preparat premixat;
- în terapia cu pompa de insulină este singurul preparat utilizat

B. Insuline cu acţiune prelungită

Istoric

Pentru a înlătura durerea prin injecţie, s-au făcut numeroase încercări de a găsi preparate de insulină cu posibilitatea de a fi administrate oral sau intranazal. Pentru ca preparatele de insulină să se poată administra pe cale orală (sub formă de tablete sau picături) ele trebuiesc protejate de distrucţia gastrică şi acţiunea enzimelor digestive. Până acum , cu toate încercările efectuate nu s-a găsit preparatul eficient pentru administrarea orală a cărei acţiune să poată fi previzibilă şi eficientă.

S-au efectuat experimente cu administrarea nazală a insulinei soldate cu acelaşi eşec momentan.

În ideea de a reduce numărul de injecții s-a ajuns la preparatele cu acțiune prelungită (preparate depot) care au constituit un punct crucial în terapia insulinică de substituție.

Au fost descoperite substanțe ce determină o întârziere a absorbției de insulină. Introducerea protamin-zinc-insulinei (Scot Fischer 1935) și a protamin-insulinei (Hagedorn 1936) a constituit un pas important în insulinoterapie.

Toate preparatele cu acțiune depot sunt tulburi.

Protamin-zinc-insulina

Protamina (o substanță albuminoidă) în combinație cu insulina realizează un preparat depot dar a cărei stabilitate este redusă. Prin adăugarea de zinc rezultă protamin-zinc-insulina, un derivat stabil, cu absorbție prelungită. În prezent este puțin utilizată.

Surfen-insulina

Înlocuirea protaminei cu o substanță sintetică - surfenul și combinarea sa cu insulina dă naștere unui complex foarte puțin solubil. Surfen-insulina a fost utilizată intr-o combinație cu IR. O parte surfen-insulină cu două părți IR formează preparatul Kombinsulina Hoechst.

Surfen-insulina s-a dovedit alergogenă, motiv pentru care este puțin utilizată în prezent.

Insulina lentă (IL)

În 1935, Scott și Fischer constată că, prin adăugarea de zinc in cantitate mare la insulină se întârzie foarte mult absorbția insulinei.

Datorită cantității mari de zinc conținut în insulinele lente de primă generație injecția este dureroasă iar zincul se acumulează în țesuturi. Din acest motiv în prezent nu se mai utilizează.

În 1951 Hallas Maller sintetizează un preparat de zinc-insulină la care adaugă acetat. În acest fel se poate reduce cantitatea de zinc utilizată pentru retardarea absorbției insulinei.

Din această a doua generație de zinc-insuline, în prezent se mai utilizează insulina semilentă M.C.

Insulina NPH

Substanța utilizată pentru retardarea absorbției insulinei este neutral-protamina Hagedorn (NPH). Insulina NPH este cunoscută și sub numele de isophane-protamin-insulina

Caracteristicile farmacocinetice ale insulinelor NPH considerate insuline cu acțiune intermediară (I.I.)

- își încep acțiunea la 1-1,5 ore de la injecție;
- au o acțiune maximă între 4-10 ore;
- se termină la 16-22 ore de la injectare.

Practic, însă, acțiunea de scădere a glicemiei se pierde după 8 –10 ore.
După 14-16 ore, acțiunea ei este practic nulă (Fig 9.10.).

Amestecul de IR + NPH dă un amestec stabil. Acesta a fost motivul decisiv pentru menținerea sa în arsenalul terapeutic. Insulinele NPH stau la baza insulinelor premixate în proporții variabile (10:90/50:50).

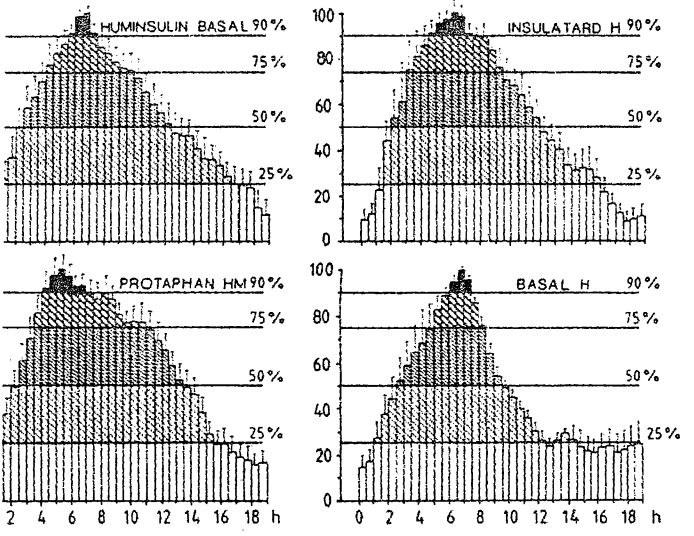


Fig. 9.10. Profilul de acţiune a patru tipuri de insulină umană NPH după injectarea subcutanată de 12 ui, în funcţie de timpul de la injectare. Durata de acţiune apreciată procentual 90%, 75%, 50%, 25% se diferenţiază în funcţie de haşurare (Berger şi colab.).

Insulinele NPH sunt insulinele utilizate pentru realizarea de amestecuri proprii în seringă şi folosirea lor ca substituţie bazală în bazal-prandial-terapie (BPT).

La ora actuală este cea mai utilizată insulină.

C. Combinaţii de insulină

Combinaţiile premixate se realizează între o IR sau analog de insulină şi o insulină cu acţiune prelungită NPH sau surfen-insulină.

După 1990 firmele producătoare de insulină au pus la dispoziţie insuline premixate care sunt amestecuri de IR cu I.I. (tip NPH) în proporţii diferite dar fixe, stabile.

Aceste insuline premixate sunt Mixtard şi Humulin M.

Mixtard 10 = Actrapid 10% + Insulatard 90%

Mixtard 20 = Actrapid 20% + Insulatard 80%

Mixtard 30 = Actrapid 30% + Insulatard 70%

Mixtard 50 = Actrapid 50% + Insulatard 50%

Humulin M_2 = Humulin R 20% + Humulin N 80%

Humulin M_3 = Humulin R 30% + Humulin N 70%

Fiecare amestec are o etichetă de culoare distinctă.

Insulină rapidă + surfen-insulină = Kombinsulină (Hoechst)

Analog de insulină 25% + insulină NPH 75% = Humamix (Lilly)

În pediatrie amestecurile premixate de IR şi I.I. au o indicaţie redusă. Se utilizează doar în situaţii deosebite în care pacientul (familia) nu reuşesc să realizeze amestecul propriu de insulină.

Amestecurile proprii de insulină au o utilizare largă în pediatrie.

Regulile ce trebuiesc respectate în realizarea amestecurilor proprii de IR cu I.I. sunt:

- insulina rapidă şi intermediară să provină de la aceeaşi firmă;
- insulinele să fie identice ca origine- de porc sau insulină umană;
- amestecul realizat să fie stabil;
  - în cazul în care substanţa depot este în exces, ea poate să lege IR. În acest fel acţiunea intermediară a amestecului este mai intensă (puternică) faţa de efectul scontat;
  - legătura insulinei la substanţa depot trebuie să fie stabilă, altfel, se eliberează IR şi în acest fel amestecul are o acţiune mai intensă decât cea dorită;
- substanţa conservantă (kresol, fenol, metil-4-hidroxibutirat) trebuie să fie identică în preparatul rapid şi în cel intermediar;
- ph-ul să fie identic la cele două preparate;
- nu se amestecă IR cu preparate de insulină care conţin zinc (Semilentă, MC, Monotard HM, Ultratard HM). Zincul este întotdeauna în exces şi leagă IR pe care o adăugăm.

D. Analogii de insulină

Analogii de insulină cu acţiune rapidă (ultrarapidă)

Introducerea după 1980 a insulinelor umane a înlăturat efectul antigenic al insulinelor de origine animală. Dar la fel ca toate insulinele cu acţiune rapidă nu pot mima secreţia postprandială fiziologică a insulinei. Acest fapt se datorează unui timp prelungit necesar absorbţiei, explicat prin necesitatea scindării hexamerilor de insulină (de la locul de injecţie) în dimeri şi monomeri de insulină. Absorbţia prelungită duce la un vârf de acţiune întârziat, rotunjit şi o durată lungă de acţiune (6 ore) în comparaţie cu modelul secreţiei fiziologice. Ca urmare a acestei farmacodinamii a IR se produce o creştere a glicemiei postprandiale cu riscul unei hipoglicemii la 3-4 ore după alimentaţie (dacă nu se respectă fracţionarea prânzurilor).

Pentru a înlătura aceste inconveniente ale IR în tratamentul insulinic substitutiv prandial, din 1986 firma Lilly oferă clinicienilor o insulină cu o compoziţie moleculară modificată obţinuta prin bioinginerie genetică.

Analogul de insulină-insulina lispro este un analog monomeric obţinut prin inversarea la nivelul lanţului B al insulinei a prolinei din poziţia 28 în poziţia 29 şi a lizinei din poziţia 29 în poziţia 28. Prin această modificare în secvenţialitatea aminoacizilor lanţului B, molecula rezultată nu mai are proprietăţi asociative (nu mai formează hexameri ca IR), ci rămâne în soluţie ca monomer ce se absoarbe rapid. Insulina lispro nu are efect mutagen şi nici antigenitate mai mare ca insulina umană.

Farmacodinamia insulinei lispro poate fi rezumată:

- debutul acţiunii începe imediat după injectare (0-15 minute);
- vârful de acţiune este rapid la 20-60 de minute cu concentraţii de două ori mai mari decât cele realizate de aceeaşi doză de IR;

durata de acţiune este de 4-5 ore.

La creşterea dozei creşte concomitent vârful de acţiune (amplitudinea), durata rămâne tot aceeaşi (4-5 ore) spre deosebire de IR, la care, cu cât creştem doza, cu atât vârful de acţiune este mai tardiv iar durata de acţiune se prelungeşte.

Insulina lispro are aceeaşi rată de absorbţie indiferent de locul de injecţie (coapsă, braţ, abdomen).

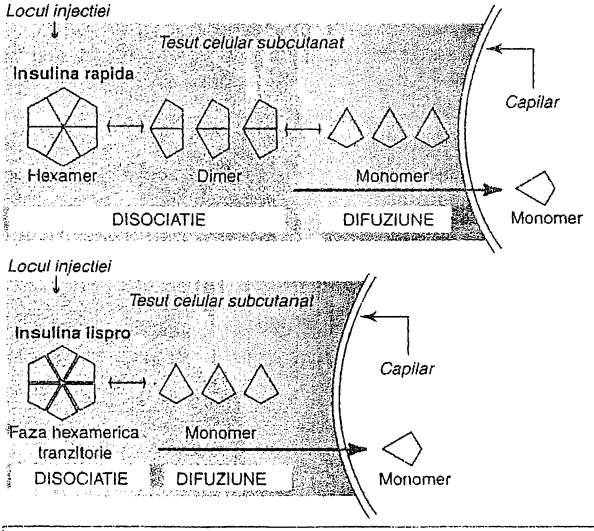


Fig. 9.11. Evidenţierea diferenţelor dintre disocierea insulinei rapide şi lispro

Aplicativitatea practică a caracteristicilor farmacodinamice ale analogilor de insulină (lispro):

- Absorbţie rapidă

Datorită absorbţiei rapide se elimină intervalul injecţie-masă necesar la IR. Injecţia poate fi făcută chiar după masă la copiii mici, preşcolari în funcţie de cantitatea de glucide ingerate.

- Vârful rapid cu amplitudine mare de acţiune reduce hiperglicemia postprandială.
- Durată scurtă de acţiune:
  - reduce riscul hipoglicemiilor la 3-4 ore după alimentaţie, gustarea nu mai este necesară;
  - reduce riscul hipoglicemiilor nocturne printr-o mai mică suprapunere cu platoul maxim de acţiune al insulinei bazale.

Dezavantajele duratei scurte de acţiune apar în perioada de stare a diabetului când secreţia de insulină endogenă este absentă. Insulina lispro în perioada de stare asigură un control glicemic postprandial mai bun ca IR, dar apoi glicemia creşte preprandial.

Dacă dorim să utilizăm insulina lispro în perioada de stare a diabetului este necesară:

- creşterea procentului de insulină cu acţiune prelungită (substituţia bazală), eventual asocierea la fiecare injecţie de insulină lispro şi a unei cantităţi de

I.I. (pot fi amestecate în aceeaşi seringă);
- eliminarea gustărilor; în caz de gustări între mesele principale este necesară o injecţie suplimentară de insulină lispro.

Forma farmaceutică şi condiţiile de păstrare.

Insulina lispro este o soluţie apoasă, clară.

Este disponibilă în aceleaşi forme de prezentare ca celelalte insuline.
- flacoane 10 ml cu 40 ui/ml sau 100 ui/ml
- cartuşe 1,5 - 3 ml cu 100 ui/ml, pentru injecţiile cu siringa sau stilouri de insulină

Analogii de insulină cu durată lungă de acţiune

Prin modificarea punctului izoelectric de la 5,4 la un pH neutru, se modifică proprietăţile farmacocinetice ale analogilor de insulină, obţinându-se o prelungire a absorbţiei de la locul de injecţie.

Durata de acţiune se situează între insulina NPH şi Ultratard.

Firma Hoechst are în studiu clinic Diarginin-B31B32 insulina obţinută prin schimbarea asparaginazei din poziţia 21 a lanţului A cu glicina.

Acţiunea depot se măreşte.

2. Substanţe adăugate preparatelor de insulină

În toate preparatele de insulină se adaugă în cantitate mică substanţe cu acţiune antibacteriană: cresol sau fenol.

La preparatele cu zinc în loc de fenol se adaugă metil-4-hidroxibenzoat ca substanţa cu acţiune antibacteriană.

O altă categorie de substanţe conţinute în preparatele de insulină sunt cele care favorizează cristalizarea şi tamponarea: glicerol sau fosfat.

Majoritatea insulinelor au pH neutru (pH=7-7,3), numai surfinsulina are un pH acid (3,5).

Nu se recomandă amestecul în aceeaşi seringă a insulinelor produse de firme diferite (Ex. Insulină Rapidă - Lilly, Insulină NPH - Novo Nordisk).

3. Păstrarea preparatelor de insulină

Insulina trebuie păstrată la temperaturi de +2 până la +15°C pentru a-şi menţine constantă acţiunea (în frigider, compartimentul de legume este cel mai indicat). Insulina care a îngheţat nu mai poate fi folosită, ea conţine flocoane.

Flaconul care se utilizează se ţine la temperatura camerei.

Expunerea la soare modifică calitatea preparatului de insulină (a nu se păstra în caz de călătorie în habitaclul maşinii, lângă motor). Lumina soarelui degradează treptat insulina, aceasta devine galben-brună.

Trebuie verificată cu atenţie data expirării. Se poate utiliza insulina (în cazuri extreme) şi după această dată, dacă nu îşi modifică aspectul, culoarea şi nu apar precipitate. O insulină cu data de valabilitate depăşită are o acţiune hipoglicemiantă mai redusă.

Analogii de insulină au o valabilitate de 2 ani de la data fabricației în cazul păstrării la temperatura camerei. În caz de păstrare la frigider durata valabilității se extinde la 8 ani.

La fel ca la insulina rapidă-din momentul începerii utilizării unui flacon nu se depășește o lună (flaconul va fi aruncat !).

La copiii care au un necesar foarte mic de insulină, să nu se utilizeze un flacon mai mult de o lună. După o lună de la începerea flaconului, acesta se aruncă.

4. Preparate de insulină utilizate în insulinoterapia copilului și adolescentului cu diabet

La ora actuală sunt peste 100 de oferte de insuline pe plan mondial.

Pentru tratamentul copilului se utilizează cel mai adesea IR, analogii de insulină și insulina cu acțiune intermediară (NPH). În situații deosebite în insulinoterapia de substituție de tipul BPT este utilă și insulina -Semilentă MC (dar care nu se importă în România în prezent).

Insulinoterapia de substituție trebuie privită ca o problemă ce poate fi rezolvată dacă se ține cont de datele fixe și datele variabile ce intervin în ecuație.

Coordonarea corectă a acestor date are ca rezultat o glicemie cât mai apropiată de normal, cu variații diurne mici.

Datele fixe ce intervin în ecuația insulinoterapiei în momentul în care alegem preparatele cu rol substitutiv sunt cele legate de :
-momentul intrării în acțiune (durata până la apariția efectului)
-vârful de acțiune
-durata maximă de acțiune și
-durata efectivă de acțiune a insulinei

Tabelul 9.3. Preparatele de insulină utilizate în România în tratamentul copiilor și adolescenților cu diabet

Tipul acțiunii	Denumire comercială	Aspect	Durată până la apariția efectului	Efect maxim la	Durată maximă a acțiunii (ore)	Durată de acțiune efectivă (ore)
Insuline Prandiale	Humalog*	Clar	0-15 min.	20-60 min.	4-5	3-4
	Actrapid HM**	Clar	30-60 min.	2-3 ore	6-8	4-6
	Humulin HM*	Clar	30-60 min.	2-3 ore	6-8	4-6
Insuline Bazale	Insulatard HM** (NPH)	Tulbure	2-4 ore	6-10 ore	14-18	10-16
	Humulin N*	Tulbure	2-4 ore	6-10 ore	14-18	10-16
Insuline premixate	Humulin* M1(10) M2(20), M3(30) M5(50)	Tulbure	30-60 min.	Bifazic	14-16	10-16
	Mixtard** 10, 20, 30, 50	Tulbure	30-60 min.	Bifazic	14-16	10-16
	Humamix* 25-75	Tulbure	15-30 min.	Bifazic	14-16	10-16
Legendă:	*Eli-Lilly **Novo Nordisk					

Datele variabile pe care trebuie să le stabilim sau de care trebuie să ţinem cont sunt:

- cantitatea de insulină injectată;
- glicemia în momentul injecţiei;
- distanţa injecţie-masă;
- locul de injecţie.

5. Efectuarea injecţiei de insulină

În cursul primei spitalizări la debutul diabetului, părinţii (mama şi tata) trebuie să înveţe tehnica injecţiei de insulină. Dacă copilul este la vârsta şcolară este încurajat să-şi facă singur injecţia de insulină.

5.1. Instrumente utilizate pentru administrarea insulinei

Seringi

Pentru injectarea insulinei sunt siringi speciale cu ac ataşat.

Există siringi diferenţiate în funcţie de concentraţiile de insulină:

1 ml - 40 ui (o diviziune = 1 ui); 0,5 ml—20 ui (o diviziune = 0,5 ui)

1 ml—100 ui (o diviziune = 10 ui)

În cazul în care nu se respectă corespondenţa dintre siringă şi concentraţia de insulină pentru care a fost destinată apar erori grave de dozare a insulinei.

În cazul în care cu siringă de 1 ml = 40 ui se injectează insulină 1 ml = 100 ui, doza administrată este de 2,5 ori mai mare decât cea propusă, motiv pentru care pot apare hipoglicemii severe.

Dacă se folosesc siringi de 1 ml = 100 ui şi flacoane de 1 ml = 40 ui doza injectată este de 2,5 ori mai mică decât cea dorită ceea ce duce la apariţia hiperglicemiei şi chiar a acidozei.

Factorul de corecţie este 2,5 în cazul în care nu există concordanţă între tipul de siringă şi concentraţia de insulină.

Deşi sunt siringi de unică utilizare ele pot fi folosite timp de mai multe zile (3-4 zile).

Acul folosit prea des produce o distrucţie tisulară ce a fost incriminată ca factor favorizant al lipodistrofiilor.

Penuri (stilouri de insulină)

Acestea sunt foarte apreciate de pacienţi.

Insulina pentru penuri se găseşte în cartuşe de 1,5 şi 3 ml în concentraţie 1 ml = 100 ui.

Jet injector

A apărut ca o soluţie tehnică pentru administrarea insulinei fără ac. Insulina pătrunde prin epidermă prin presiunea creată în interiorul aparatului.

Există numeroşi factori ce influenţează cantitatea de insulină ce ajunge în ţesutul celular subcutanat:

- presiunea din aparat,
- cantitatea de insulină injectată,
- grosimea tegumentului.

Pe lângă variabilitatea dozei administrate datorită presiunii se modifică cinetica de acţiune a insulinei în sensul scurtării acţiunii atât pentru IR dar mai ales pentru I.I.

La ora actuală, siringile speciale pentru insulină cu ac ataşat sunt cele mai practice (permit amestecul de insulină), mai igienice, mai precise şi cele mai ieftine mijloace de injectare a insulinei.

5.2. Locul de injectare al insulinei

Distanţa dintre două injecţii trebuie să fie de minimum 1,5 - 2 cm. În permanenţă trebuie atrasă atenţia că nerespectarea unei distanţe minime între injecţii este un factor ce favorizează lipodistrofia.

Teoretic, insulina poate fi injectată oriunde există ţesut celular subcutanat şi se poate realiza un pliu cutanat. Practic, însă, locurile de elecţie sunt: porţiunea supero-externă a braţelor, coapsele, fesele, regiunea periombilicală.

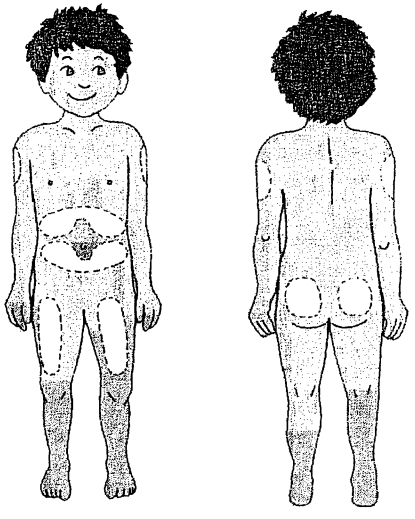


Fig. 9.12. Sediile de elecţie pentru efectuarea injecţiilor de insulină

Copiii preferă ca zonă de injecţie coapsa şi fesele. Injecţia la nivelul abdomenului este refuzată cel mai ades, copilului îi este teama să se înţepe în această zonă.

La copilul mic, din cauză că viteza de absorbţie este diferită, în funcţie de locul de injecţie, este recomandabil să se respecte în diferite momente ale zilei aceleaşi zone:

- dimineaţa - periombilical (cu excepţia unei zone cu diametrul de 2 - 3 cm);
- prânz - fese;
- seara - coapse;
- seara târziu - braţ.

La copilul mai mare este de preferat de a efectua IR la nivelul abdomenului şi a celei cu acţiune intermediară la nivelul coapsei sau a feselor. Această indicaţie este urmarea unei constatări din ultimii ani conform căreia rotaţia locului de injecţie (exemplu: braţ, coapsă, fese, abdomen) s-a dovedit a fi o cauză importantă a variabilităţii absorbţiei insulinei.

Analogii de insulină au aceeaşi viteză de absorbţie indiferent de zona în care sunt injectaţi.

Injecţia la nivelul ţesutului adipos subcutanat este nedureroasă, iar insulina se rezoarbe foarte bine.

Dacă se injectează incorect insulina:

- la nivelul epidermei se formează o papulă albicioasă
- la nivelul corionului - injecţia este dureroasă (la acest nivel sunt numeroase terminaţii nervoase senzitive), se produce uneori un mic hematom
- la nivelul musculaturii - injecţia poate fi dureroasă

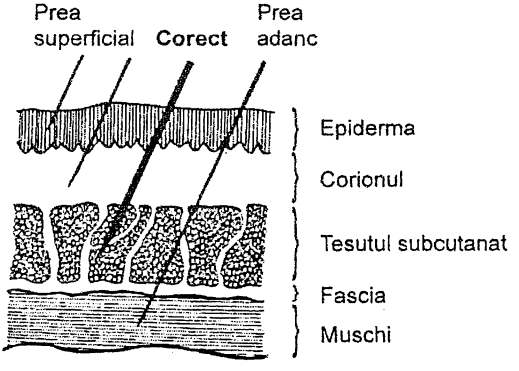


Fig. 9.13. Injecţia corectă a insulinei în ţesutul celular subcutanat

5.3. Tehnica injecţiei de insulină

Efectuarea zilnică şi repetată a injecţiei cu insulină este o măsură terapeutică pe care copilul o acceptă cu dificultate iar la vârstele mici o refuză, protestează, plânge şi se zbate. Injecţia este percepută ca o agresiune permanentă venită din partea persoanei dragi (mama de la care aşteaptă de fapt protecţie). Mulţi copii, chiar mai mari receptează injecţia ca o traumă repetată zilnică.

Nu numai copilul mic suferă în momentul injecţiei ci şi părinţii (mama în special) care percep acest moment ca o traumă psihică. Rezolvarea acestei probleme psihologice vine din speranţa că la un moment dat copilul va înţelege necesitatea injecţiilor repetate zilnic. Poate fi util uneori antrenarea copilului în a face injecţia unei păpuşi, injecţie pe care să şi-o facă mama demonstrativ (cu ser fiziologic). Aceste încercări pot rămâne însă fără rezultatul scontat: acceptarea fără proteste a injecţiei.

Secvenţialitatea manevrelor necesare pentru efectuarea injecţiei de insulină pot fi

enumerate astfel:

Pregătirea injecției

- spălarea riguroasă a mâinilor,
- dezinfectarea dopului de cauciuc al flaconului de insulină,
- insulina cu acțiune intermediară (soluție tulbure) trebuie agitată înainte de utilizare, prin mișcări rotative,
- insulina prea rece (scoasă din frigider) poate produce dureri la locul de injecție,
- se aspiră în seringă aer cu 2-3 ui mai mult decât cantitatea pe care dorim să o injectăm,
- se înțeapă dopul flaconului de insulină,
- se introduce în flacon aerul aspirat din seringă,
- se aspiră cantitatea de insulină dorită,
- bulele de aer care se pot forma se reintroduc în flaconul de insulină,
- când în seringă există cantitatea dorită de insulină fără bule de aer, se extrage acul din flacon,
- în caz de amestec de insulină, se aspiră prima dată IR și apoi cea intermediară

Injecția propriu-zisă

- tegumentul din locul injecției trebuie să fie curat și uscat (dezinfectare cu alcool de 70 grade). La domiciliu, în condiții igienice corespunzatoare nu este absolut necesară dezinfecția cutanată;
- se face un pliu cutanat între police și arătător;
- acul se introduce la baza pliului până în țesutul celular subcutanat, într-un unghi ce poate varia între 45-90 grade;
- se eliberează pliul format pentru a putea folosi ambele mâini la manipularea siringii;
- nu este necesară manevra de aspirare pentru a verifica dacă acul este într-un vas (manevră de fapt imposibil de realizat cu stiloul de insulină);
- se injectează lent insulina în țesutul celular subcutanat;
- în final, se extrage acul încet, pentru ca o cantitate cât mai mică de insulină să poată să se scurgă pe canalul realizat de ac (uneori, nu se poate împiedica acest lucru);
- masajul locului de injecție nu este necesar decât dacă dorim să accelerăm absorbția insulinei de la locul de injecție și, implicit, acțiunea ei mai rapidă.

Pentru ca injecția să fie mai puțin dureroasă, în momentul injecției se recomandă următoarele:

- flaconul de insulină din care va fi făcută injecția să fie păstrat la temperatura camerei;
- în cazul în care tegumentele sunt mai groase și acul pătrunde mai greu se recomandă un masaj local periodic cu o cremă grasă;
- rotația acului în momentul injecției determină o pătrundere mai ușoară a lui la nivelul epidermei;
- în caz de dezinfecție a tegumentelor cu alcool este necesară evaporarea alcoolului (se așteaptă uscarea tegumentului);
- mușchiul din zona în care se face injecția trebuie să fie relaxat când se

injectează insulina;
- injectarea insulinei trebuie să se facă lent, în siringă să nu fie bule de aer;
- după înţeparea tegumentului nu se mai schimbă direcţia acului.

5.4. Absorbţia şi acţiunea insulinei după injectare

Administrarea insulinei în ţesutul celular subcutanat este nefiziologică.

La subiectul nediabetic, insulina eliberată din celulele β pancreatice ajunge, în primul rând, la nivel hepatic prin circulaţia portă, apoi în circulaţia periferică. Peste 50% din insulina secretată de pancreas este preluată de ficat, astfel că în circulaţia periferică, concentraţia insulinei este cu mult mai mică decât la nivel portal.

Pentru ca bolnavul cu diabet să beneficieze la nivel hepatic de o cantitate suficientă de insulină, cantitatea ce trebuie injectată la nivel subcutanat trebuie să fie nefiziologic de mare.

Timpul de înjumătăţire al insulinei secretate fiziologic, prin faptul că ajunge prin circulaţia portă direct la nivel hepatic, este de 5,2 ± 0,7 minute. În injecţia subcutanată de insulină, IR are un timp de înjumătăţire de 10 ori mai mare, iar a celei intermediare se întinde pe mai multe ore.

Tabelul 9.4. – Comparaţie între acţiunea insulinei secretate fiziologic la subiectul nediabetic şi acţiunea insulinei injectată subcutanat

Cantitatea insulinei	Secreţia fiziologică a insulinei	Injecţia insulinei s.c.
În ficat	mare	mică
În circulaţia periferică	mică (mai mică de 50% din cea secretată)	mare (100% cantitate injectată)
Timp de înjumătăţire	5,2±0,7 minute	Insulina rapidă: 2-3 ore Insulina intermediară: 5-6 ore
Începutul acţiunii	imediat	întârziat

Momentul începerii acţiunii insulinei secretate de celulele β pancreatice este, practic, instantaneu, pe când în substituţia subcutanată a acesteia, debutul acţiunii este întârziat, datorită timpului necesar pentru absorbţia de la locul injecţiei. (Tabelul 9.4.).

Farmacocinetica IR injectate subcutanat (faţă de secreţia fiziologică) se poate caracteriza prin: întârzierea începerii şi prelungirea acţiunii ei.

Aceste deosebiri au putut fi corectate prin introducerea în terapie a analogilor de insulină, rămâne însă deosebirea între concentraţia diferită la nivel hepatic, între secreţia fiziologică (prin circulaţia portă) şi substituţie (prin circulaţia periferică).

Viteza de absorbţie a insulinei de la nivelul injecţiei subcutanate depinde de numeroşi factori.

În zonele de lipodistrofie (lipohipertrofie, lipoatrofie), absorbţia insulinei este mult încetinită, motiv pentru care se contraindică injecţia insulinei în aceste zone. Foarte important pentru viteza de absorbţie a insulinei este densitatea

circulației capilare a zonei unde se injectează insulina. Astfel, de la nivelul țesutului celular subcutanat din zona abdominală absorbția este mult mai rapidă decât în cazul injectării insulinei în coapsă (Fig. 9.14.). Insulina injectată la nivelul fesei și al brațului are o viteză medie de absorbție. Din acest motiv, este recomandată respectarea unei scheme de rotație a injecției de insulină, pentru a îndepărta această variabilă sau de preferat chiar la copilul mare să se modifice doar locul înțepăturii fără a rota zonele de injecție.

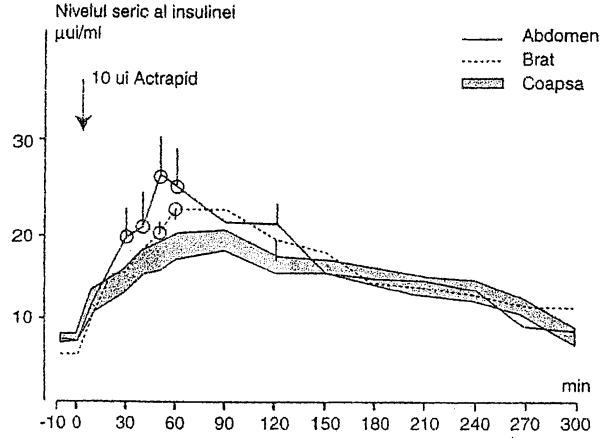


Fig. 9.14. Insulinemia după injectarea subcutanată a 10 ui insulină rapidă în funție de locul injecției (Berger și colab. 1982)

O încălzire la nivelul locului de injecție, baie caldă, plajă, jocul la soare, accelerează mult viteza de absorbție. Invers, un duș rece, o baie rece încetinește absorbția insulinei (Fig. 9.15.).

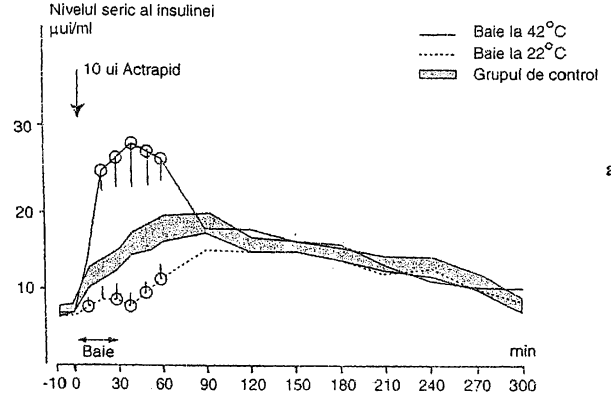


Fig. 9.15. Influența temperaturii asupra vitezei de absorbție a 10 ui insulină rapidă după injectarea subcutanată (Berger și colab 1982)

Masajul locului de injecție, exercițiul fizic, determină o accelerare a absorbției insulinei (Fig. 9.16.)

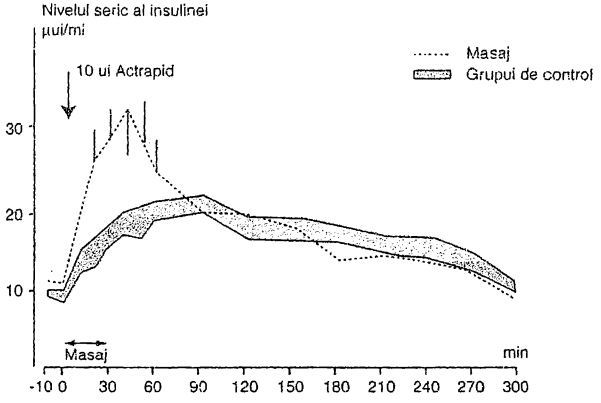


Fig. 9.16. Modificarea absorbţiei insulinei din depozitul subcutanat după masajul locului de injecţie (Berger şi colab. 1982)

La copilul mic, frecvent, grosimea ţesutului celular subcutanat este de 8 mm. Acul siringii sau a stiloului de insulină este uneori mai lung, de unde riscul de a injecta insulina intramuscular. Resorbţia insulinei din ţesutul muscular este mult mai rapidă, putând duce la apariţia unor hipoglicemii aparent inexplicabile (Fig. 9.17.).

Din acest motiv, unghiul de injecţie variază de la 45 la 90 grade, în funcţie de lungimea acului, de grosimea ţesutului celular subcutanat.

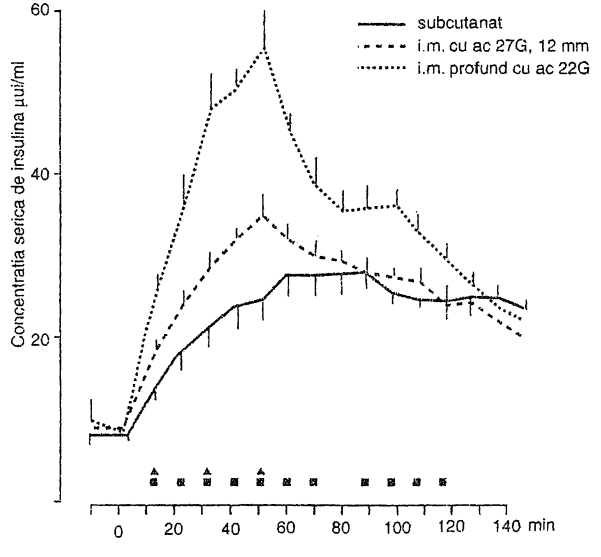


Fig. 9.17. Variaţiile insulinemiei în funcţie de locul de injecţie: subcutanat sau intramuscular. La injectarea i.m. se produc variaţii importante şi în funcţie de lungimea şi grosimea acului (Spraul şi colab. 1988)

În afara acestor factori de variabilitate a vitezei de absorbţie a insulinei, o parte (până la 10%) din insulina injectată poate fi degradată şi la nivelul ţesutului subcutanat. Proporţia insulinei degradate la locul de injecţie depinde de la subiect la subiect.

Deosebirile individuale ale vitezei de absorbţie pot fi importante. Din acest motiv, fiecare bolnav cu diabet trebuie să-şi cunoască propriile caracteristici ale acţiunii insulinei injectate.

Un alt factor care influenţează viteza de absorbţie şi durata de acţiune, în special a insulinelor rapide, este cantitatea de insulină injectată (cu cât volumul injectat este mai mare, cu atât suprafaţa de absorbţie este mai mică) (Fig. 9.18.).

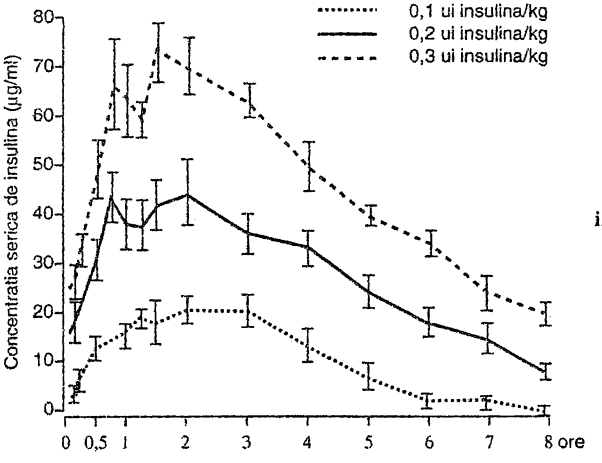


Fig. 9.18. Insulinemia după injectarea subcutanată de insulină rapidă la un adult cu greutate normală. Variaţiile sunt date de doza diferită de insulină (Gallowaz şi colab. 1973)

În caz de amestec de IR şi I.I. premixată sau în amestec propriu în siringă, nu se produce o modificare a vitezei de absorbţie a fiecărei fracţiuni (amestecul este stabil). Nu acelaşi lucru se întâmplă în cazul în care se amestecă IR cu alte tipuri de insulină intermediară care conţin zinc (Semilentă MC, Monotard HM, Ultratard HM). În aceste amestecuri, o parte din IR se transformă în I.I., motiv pentru care începutul acţiunii IR este întârziat.

Tabelul 9.5. Factorii care influenţează viteza de absorbţie a insulinei rapide injectată subcutanat

Încetinesc	Accelerează
Adausul de substanţe ce măresc cristalizarea insulinei (zinc, protamină etc.)	Adausul de Aprotinin
Scăderea temperaturii la locul injecţiei (expunere la frig, duş rece)	Creşterea temperaturii la locul injecţiei, baie caldă, plajă
Injecţia în coapsă	Injecţia la nivelul abdomenului
Doze mari de insulină	Doze mici de insulină
Insulina 1 ml = 100 ui	Insulina 1 ml = 40 ui
Injecţia într-o zonă de lipodistrofie	Activitatea musculară (ce antrenează grupe musculare de la locul injecţiei Masajul local
Interacţiunea cu zinc-insulina după amestecul propriu de insulină	

Bibliografie

Ampanelli S, Torlone E, Lalli C, Sindaco P.D, Ciofetta M, Lepore M, Bartocci L, Brunetti P, Bolli G.B.-.PImproved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic β-cell function, Diabetes Care 1995, 18, 11, 1452-1458.

Anderson J H, Brunelle Rl, Koivisto V A, Pfutzner A, Trautmann M E, Vignati L Dimarchi R.- Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment, Diabetes, 1997, 46, 265-270.

Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorbtion kinetics and biologic effects aof subcutaneoulsy injected insulin preparation. Diabetes Care1982, 5:77-91.

Berger M, Cuppers Hj, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biological effects of subcutaneously injected insulin preparation. Diabetes Medicine1989, 6: 239-244 .

Burge M R, Castillo KR, Shade D. S.- Meal composition is a determinant of lispro-indiced hypoglycemia in IDDM, Diabetes Care, 1997, 20, 2, 152-155.

Dorchy H, Duchateau J, Bosson D, D'Hooge D. Transfer from purified porcine insulins to semisynthetic human insulins decreases insulin antibodies and circulating immune complexes in diabetic children and adolescents. A two-year follow-up. Dibete Metab. 1989,15:107-110.

Ebeling P., Jansson P.A, Smith U, Lalli C, Bolli G.B, Koivisto V.A.- Strategies toward improved control during insulin therapy in IDDM, Diabetes Care, 1997, 20, 8, pg.1287-1289.

Francis AJ, Hanning I, Albert KGMM. The influence of antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins. Diabetologia 1985 ,28:330-334.

Galloway JA, Root MA, Rathmacher RP, Carmichael RH. A comparison of acid regular and neutral. Subcutaneous or Nonsubcutaneous Injektion of Insulin. Diabetes Care1988, 11: 733-736 .

Heinemann L, Heise T, Wahl Lc ,Trautmann Me, Ampudia J, Starke Ar, Prandial glycemia after a carbohydrate-rich meal in type 1 diabetic patients: using the rapid acting analogue human insulin, Diabetes Medicine, 1996, 13, 625-629.

Hildebrandt P, Sestoft L, Nielsen SL. The absorption of subcutaneously injected short-acting soluble insulin: influence of injection technique and concentration. Diabetes Care1983, 6:459-462.

Holleman F, Van Den Brand J.J.G, Hoven R.A.R.A, Van Der Linden J.M., Van Der Tweel I., Hoekstra J.B.L., Erkelens D.W.- Comparison of Lys^{B28}-Pro^{B29} – human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia, Diabetes Care 1996, 19, 12, 1426-1429.

Houtzargers CMGJ, Berntzen PA, Stap H Van Der, Heine RJ, Veen Ea Van Der. Absorbtion kinetics of short-and intermediate-acting insulin after jet injection with Medi-Jector II. Diabetes Care1988, 11:37.

Hürter P-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin, pg. 93-107

Ionescu –Tîrgovişte C. – Diabetologie modernă, Editura tehnică –1997, 421-424.

Jansson P.A, Ebeling P, Smith U, Conget I, Coves M.J, Gomis R, Lalli C, Sindaco P.D, Bolli G.B, Koivisto V.A.- Improved glycemic control can be better maintainedwitn insulin lispro than with human regular insulin, Diab. Nutr. Metab., 1998, II, 3, pg. 194-199.

Koivisto A V.- The human insulin analogue insulin lispro, Ann Med, 1998, 30, 260-266.

Koivisto Va,Tuominen Ja, Ebeling P.-Lispro Mix 25 insulin as therapy in type 2 diabetic patients

Lahtela J.T, Knip M, Paul R, Antonen J-Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro, Diabetes Care 1997, 20, 1, 71-72.

Mehner H. Stoffwechselkrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie,1985 Georg Thime Verlag Stuttgard – New York.

Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Broutin H H. Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin I, Ferrante B A, Tauber JP.- MImprovement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients trated with lispro insulin analog in external pumps, Diabetes Care, 1998, 21, 6, 977-981

Mincu I, Străchinariu R, Cheta D, Trifan E, Nicoalu A, Ionescu-Târgovişte C, Georgescu M., Ghenof M.- Evaluarea eficienţei şi siguranţei administrării insulinei lispro la pacienţi cu diabet insulino-dependent, Jurnalul Român de Diabetologie, 1996, 1-2.

Rami B, Schober E.- Postprandial glicemia after regular and lispro insulin in chilfren and adolescents with diabetes, European Journal of Pediatrics, 1997, 156, pg. 838-840.

Rufi N.T, Licha G.M.- Lispro analog and quality of life, Diabetes& Metabolism, 1997, 23, suppl 3, 58-62.

Rutledge K.S, Chase H.P, Klingensmith G, Walravens P.A, Slover R.H, Garg S. K.- Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes, Pediatrics 1997,100, 6, 968-972.

Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Bruck S.E, Bates P C, Birkett M A.- Postprandial insulin lispro, Diabetes Care, 1998, 21, 4, 570-573.

Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Bruck S.E, Bates P.C, Birkett M.A.- Postprandial insulin Lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients, Diabetes Care, 1998, 21, 4, pg. 570-573.

Sodoyez JC, Sodoyez-Goffaux F. Effects of insulin antibodies on bioavalabilty of insulin: preliminary studies using 131I-insulin in patients with insulin-dependent diabetes. Diabetologia 1984,27:143-145.

Spraul M,Chantelau E, Koumoulidou Be.-Regular insulin Diabetes1973,22,471-479.

Starke Aar, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human insulin preparation. Diabetes Medicine1989, 6:239-244 .

Stiller R, Gudat U, Pfutzner A, Trautmann M E, Haslbeck M.- Postprandial treatment with lispro insulin, Diabetes&Metabolism (Paris), 1997, 23, 232-233.

Torone E, Pampanelli S, Lalli C, Sindaco P, Di Vincenzo A, Rambotti A M, Modarelli F, Epifano L, Kassi G, Perriello G, Brunetti P. Bolli G.- Effect of the short-acting insulin analog on postprandial blood glucose control in IDDM, Diabetes Care 1996, 19, 9, 945-952.

Tuominen J A, Karonen S L, Melamies L, Bolli G, Koivisto V A.- Exercise-induced hypoglycemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue, Diabetologia, 1995, 38, 106-111.

Uţă D, Ristic S.- Insulina lispro, Romania Update, 1997, 3, 167-168.

Vaughan NJA, Matthews JA, Kurtz AB, Nabarro JDN. The bioavailability of circulating antibody-bound insulin following insulin withdrawal in type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia1983 24:355-358.

Waldhausl W, Bratusch-Marrain P, Kruse V, Jensen J, Nowotny P, Vierhapper H. Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients. Diabetes 1985,34:166.

Zinnan B, Tildesley H., Hiasson J.L., Tsui E., Strack T.- Insulin lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study, Diabetes Care,1997, 46, 440-443.

III. ASPECTE PRACTICE ALE INSULINOTERAPIEI

IOANA MICLE

Medicul diabetolog pediatru, pentru a conduce terapia cu insulină are nevoie de cunoştinţe teoretice aprofundate, dublate de o experienţă îndelungată în tratamentul şi urmărirea copiilor şi adolescenţilor cu DZ.

Pacientului cu DZ şi familiei sale le este încredinţat un medicament – insulina – care poate avea repercusiuni vitale în cazul în care dozarea, sau manipularea sa este improprie. De aici rezultă că nu numai medicul dar şi pacientul şi/sau familia acestuia trebuie să aibă cunoştinţe despre insulină.

Observaţiile părinţilor şi/sau a pacienţilor care conviețuiesc cu diabetul 24 de ore din 24, pot fi de folos medicului curant. *Numai atunci insulinoterapia poate fi realizată optim când între medic, pacient şi familia acestuia există o comunicare permanentă şi încredere reciprocă.*

Practic, insulinoterapia presupune:

- stabilirea dozei de insulină;
- alegerea tipului de insulină;
- alegerea schemei de tratament.

Factorii de care trebuie să ţinem cont în conducerea şi urmărirea insulinoterapiei sunt numeroşi şi ţin atât de copilul sau adolescentul afectat cât şi de diabetul acestuia.

Factori ce ţin de copil sau adolescent:
- vârsta copilului;
- greutatea,
- sexul,
- activitatea fizică;
- obiceiurile alimentare;
- programul şcolar.

Factori ce ţin de diabet:
- vârsta de debut;
- etapa evolutivă;
- prezenţa şi severitatea complicaţiilor acute şi cronice.

Factori ce ţin de familie
- Cu cât copilul cu DZ este mai mic, cu atât rolul familiei în tratamentul cu insulină este mai important.

1. Stabilirea dozei de insulină

Doza de insulină necesară depinde de vârsta copilului, de greutatea sa, de alimentaţie, de activitatea sa fizică, de sensibilitatea la insulină. Nu există până în momentul de faţă nici o posibilitate de a cunoaşte dinainte doza de insulină necesară pentru a menţine glicemia în limite apropiate de valorile normale.

Nici medicul şi nici pacientul sau familia acestuia nu trebuie să urmărească cu tot dinadinsul utilizarea unei doze de insulină cât mai mică.

Prognosticul diabetului nu depinde de doza de insulină ci doar de calitatea echilibrului metabolic.

Doza de insulină necesară zilnic se stabileşte prin tatonare, cu ajutorul autocontrolului (urinar şi glicemic).

Doza este corespunzătoare dacă:

- *glicemia variază între 60 – 160 mg%, cu o medie zilnică de 110 – 120 mg%;*
- *glicozuria este minimă sau absentă;*
- *HbA1c < 7,4%.*

Necesarul de insulină pentru copilul diabetic este aproximativ 1ui/kg/zi, din care:

- necesarul bazal este – 0,35 ui/kg, iar
- necesarul prandial – 0,65 ui/kg

Factorii ce influenţează necesarul insulinic sunt numeroşi:

- vârstă, greutate, sex (la pubertate);
- stadiul evolutiv al DZ;
- activitatea fizică;
- intercurenţele infecţioase,
- alimentaţia

Stadiul evolutiv al DZ, este factorul cel mai important ce modifică necesarul de insulină (Tabelul 9.6.).

- În **perioada de debut**, necesarul de insulină exogenă depinde de precocitatea diagnosticului (mai există sau nu pancreas funcţional), şi de existenţa unei insulinorezistenţe determinată de hormonii contrareglatori. Pe lângă insulinorezistenţa din debut, necesarul insulinic este mai mare pentru că în stadiu iniţial de tratament se produce o reechilibrare metabolică cu refacerea rezervelor de glicogen, proteine şi grăsimi ale organismului. Din aceste motive, necesarul insulinic exogen din perioada de debut se situează la valori între 0,5 şi 1,5 ui/kg/zi.
- Intrarea în **perioada de remisiune** (caracterizată prin existenţa unei secreţii endogene de insulină) după 2-3 săptămâni de tratament cu insulină, este anunţată de scăderea necesarului de insulină exogenă. Secreţia de insulină endogenă poate fi apreciată prin dozarea peptidului C. Doza de insulină necesară este invers proporţională cu valoarea bazală sau stimulată a peptidului C. În definiţia remisiunii parţiale intră aprecierea necesarului de insulină exogenă sub 0,5 ui/kg/zi. În cursul remisiunii care are o durată variabilă, echilibrul metabolic este uşor de obţinut, copilul este aglicozuric, iar HbA1c < 7,4%.
- În evoluţia naturală a DZ tip 1, urmează **perioada de remisiune labilă**, când secreţia de insulină endogenă scade progresiv şi necesarul de insulină exogenă creşte progresiv, la valori între 0,5 – 0,8 ui/kg/zi.
- În **perioada de stare** (perioada post remisiune), distrucţia celulelor β pancreatice este totală. De aici înainte, substituţia insulinică exogenă trebuie să acopere necesarul zilnic de insulină de 1 ui/kg/zi. La copilul mic şi înainte de instalarea pubertăţii, nu trebuie depăşită această doză. În cazul în care se

folosesc doze mai mari, există riscul unei hiperinsulinizări.

- Odată cu **intrarea în pubertate**, datorită reducerii sensibilității la insulină, prin hipersecreția hormonilor responsabili de declanșarea pubertății și datorită ritmului intens de creștere, necesarul de insulină exogenă crește peste 1 ui/kg/zi, putându-se ajunge chiar la 1,5 ui/kg/zi. În perioada pubertară, necesarul insulinic este mai mare la fete decât la băieți, fără să se cunoască exact cauza acestei diferențe. O explicație ar putea-o constitui:
  - raportul țesut adipos/țesut muscular - crescut la fete;
  - activitatea fizică mai intensă la băieți în comparație cu fetele.
- După **terminarea pubertății**, este necesară o reducere a dozelor de insulină la 0,8 – 1 ui/kg/zi , altfel se poate ajunge la excese ponderale importante.

Tabelul 9.6. Necesarul insulinic în funcție de stadiile evolutive ale DZ

Stadii evolutive	Durata	Necesar insulinic/kg/zi
Perioada de debut	2 – 3 săpt.	0,5 – 1,5 ui
Perioada de remisiune faza stabilă faza labilă	 1 – 2 ani 3 – 4 ani	 < 0,5 ui 0,5 – 0,8 ui
Perioada de stare copil mic, școlar pubertate	 toată viața	> 0,8 ui 1 ui 1 – 1,5 ui

La același pacient, necesarul de insulină poate să varieze astfel:

- *crește necesarul insulinic* dacă apar probleme psihologice, nemulțumiri, emoții; la rentoarcerea din vacanță (scade activitatea fizică); intercurențe infecțioase (angine, otite, boli eruptive etc.) (Fig.9.19.);
- *scade necesarul insulinic* în caz de exercițiu fizic intens, aport glucidic scăzut (cure de slăbire).

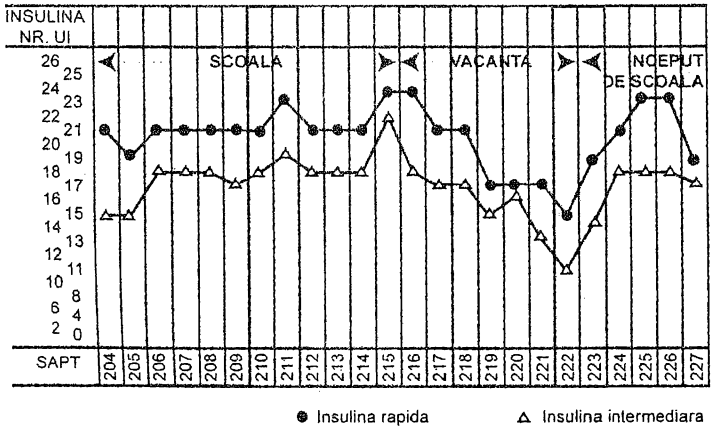


Fig. 9.19. Variația necesarului de insulină în perioada de școală, vacanță și reîntoarcerea la școală (Francois)

Deşi există nişte repere destul de exacte pentru stabilirea necesarului insulinic la copil şi adolescent, dozele de insulină necesare zilnic se stabilesc individual, prin tatonare, cu ajutorul autocontrolului glicemic, glicozuric, cetonuric.

2. Alegerea preparatului de insulină

În principiu, tratamentul substitutiv cu insulină se poate realiza cu două preparate de insulină: I.R şi I.I.

Oferta de analog de insulină din ultimii ani, se dovedeşte benefică în pediatrie, putând fi utilizată cu succes la copiii mici deoarece administrarea se poate face după masă, când se ştie exact câte glucide a mâncat şi deci, doza poate fi stabilită corect, scăzând în acest fel riscul hipoglicemiilor.

Insulina intermediară recomandată este insulina NPH.

Deşi există o largă ofertă de insuline premixate (Mixtard, Humulin M) cu raport variabil între I.R şi I.I, indicaţia lor este limitată. Mixturile proprii prezintă multe avantaje, motiv pentru care sunt de preferat.

3. Alegerea schemei de tratament

Tratamentul substitutiv cu insulină poate fi realizat în două modalităţi:

- tratamentul intensiv cu insulină;
- tratamentul convenţional (Tabelul 9.7.).

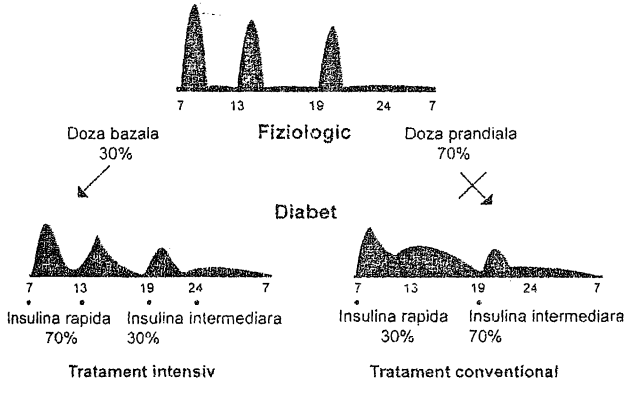


Fig. 9.20. Secreţia fiziologică de insulină şi substituţia insulinică în tratamentul intensiv şi tratamentul convenţional. Raportul insulină rapidă/insulină intermediară este 70/30 în secreţia fiziologică şi tratamentul intensiv şi de 30/70 în tratamentul convenţional (Hurter P.)

- Media glicemiilor/zi şi o valoare normală a HbA1c demonstrează utilizarea unei doze de insulină corespunzătoare.
- Variaţiile glicemice permit aprecierea alegerii corecte a schemei de tratament şi a repartiţiei corespunzătoare a dozelor de insulină.
- Media glicemiilor între 100 – 120 mg /zi, arată acoperirea necesarului insulinic dar variaţii glicemice mari, denotă o schemă terapeutică cu repartiţia incorectă a dozelor de insulină.

Tabelul 9.7. Caracteristicile insulinoterapiei convenţionale şi intensive

Caracteristici	Tratament intensiv	Tratament convenţional
Nr. Injecţii/zi	4; 5	(1); 2; 3
Proporţia		
de insulină rapidă	60 – 70%	30 – 40%
de insulină intermediară	30 – 40%	60 – 70%
Domină insulina	rapidă	intermediară
Ajustarea	insulinei după alimentaţie	alimentaţiei după acţiunea insulinei
Alimentaţia	libertate relativă în orarul meselor şi în conţinutul lor	respectarea severă a orelor de masă şi a conţinutului în glucide

4. Tratamentul intensiv cu insulină (bazal prandial terapia)

4.1. Principiul schemei de tratament

Bazal prandial terapia (BPT), încearcă să imite secreţia fiziologică de insulină de la copilul sănătos. Insulina secretată de celulele pancreatice ajunge prin circulaţia portă direct la nivel hepatic – organul ţintă, cu rolul cel mai important în metabolismul glucidic. Ficatul reţine aproximativ 50% din insulină ce ajunge la acest nivel, apoi restul de insulină parvine ţesuturilor periferice. Din acest motiv, insulinemia determinată în sângele venos nu reflectă secreţia totală de insulină a celulelor β pancreatice.

Insulinosecreţia fiziologică se caracterizează printr-o secreţie bazală şi o secreţie prandială (Fig. 9.21).

Secreţia bazală de insulină are rol în reglarea neoglucogenezei hepatice în vederea menţinerii glicemiei bazale între 80 – 120 mg% (chiar şi în timpul somnului). Ea este independentă de aportul alimentar şi are rol doar în glicoreglarea hepatică. În afara perioadelor de alimentaţie există un nivel minim de insulină de 10 mU/ml, asigurat printr-o secreţie insulinică de 0,35 ui/kg/zi.

Secreţia prandială de insulină coincide cu alimentaţia, creşterea ei fiind sincronă şi proporţională cu creşterea glicemiei. Rolul secreţiei prandiale este acela de a sista gluconeogeneza hepatică în primul rând, iar apoi, de a favoriza preluarea glucozei postprandiale de către celulele hepatice şi periferice în vederea glicogenogenezei şi a utilizării ei ca sursă de energie.

Postprandial, insulinemia creşte la 75 – 100 mui/ ml.

Pentru preluarea glucidelor alimentare, celulele β pancreatice secretă aproximativ 1,5 – 2 ui insulină pentru 10 g glucide alimentare.

Insulinoterapia intensivă cu injecţii multiple, încearcă să mimeze secreţia fiziologică bazală şi prandială de insulină, motiv pentru care termenul de bazal – prandial terapie (BPT) îl considerăm cel mai sugestiv pentru această schemă. Injecţii multiple de insulină sunt efectuate şi în alte situaţii pentru a obţine un echilibru glicemic: hiperglicemii cu cetoză, în infecţii intercurente (zilele de boală ale copilului cu DZ), în debutul DZ, etc. Din aceste motive, vom folosi în continuare termenul de BPT.

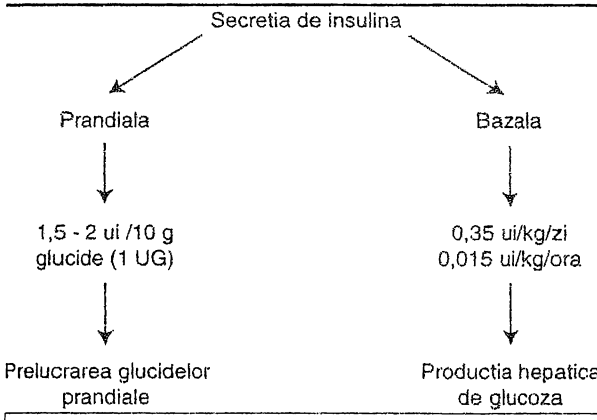


Fig. 9.21. Secreţia de insulină la copilul sănătos

La copilul cu DZ, secreţia bazală constantă a organismului este înlocuită prin administrarea unei insuline cu acţiune intermediară numită insulină bazală, cu rol în reglarea producţiei hepatice de glucoză.

Secreţia pancreatică prandială de insulină se asigură prin administrarea unui preparat de insulină cu acţiune rapidă (I.R sau analog de insulină), numită insulină prandială.

Cantitatea de insulină prandială ce se injectează înainte de masă, depinde de :

- valoarea glicemiei la momentul prânzului;
- cantitatea de glucide ce urmează a fi consumate.

După absorbţie, insulina prandială injectată subcutan, ajunge târziu şi în cantitate mică la nivelul ficatului. Din acest motiv producţia hepatică de glucoză este doar diminuată în momentul în care glucoza din alimentaţie ajunge la ficat.

În BPT, hiperglicemiile postprandiale sunt urmarea:

- continuării gluconeogenezei hepatice;
- continuării rezorbţiei glucidice postprandiale;
- preluării periferice insuficiente a glucozei.

În concluzie, în BPT, menţinerea glicemiei în limite cât mai apropriate de normal cu variaţii mici ale nivelurilor pre şi post prandiale, depinde pe de o parte de substituţia I.R în funcţie de aportul glucidic programat pentru masă; pe de altă parte, de reglarea producţiei hepatice a glucozei printr-o raţională şi subtilă substituţie a secreţiei bazale.

4.2. Indicaţiile

Dacă la începutul introducerii acestei scheme de tratament indicaţiile erau restrânse şi vizau în principal adolescentul, experienţa acumulată şi avantajele pe care le prezintă, au lărgit gama situaţiilor în care se preferă BPT:

- în debutul DZ– contribuie la obţinerea unei remisiuni mult mai bune.
- la adolescenţii şi tinerii cărora le oferă o "adevărată eliberare" de orarul strict

al injecţiilor şi al meselor, cu o adaptare flexibilă a tratamentului la orarul şcolar mai prelungit, la serile mai lungi;
- la pubertate, când echilibrul glicemic se obţine greu cu schemele TC;
- în orice situaţie când dorim un echilibru cât mai bun al diabetului;
- la diabeticii care prezintă o hiperglicemie matinală (fenomenul "dawn").

4.3. Avantajele

BPT permite obţinerea unei:
- glicemii apropiate de valorile normale (80 – 160 mg%);
- îmbunătăţiri a controlului metabolic de lungă durată (HbA_{1c} <7,4%);
- libertăţi în orarul şi compoziţia meselor.

4.4. Dezavantajele

Dezavantajele BPT sunt reprezentate de faptul că această schemă necesită:
- mai multe injecţii;
- creşterea numărului determinărilor glicemice din cadrul autocontrolului (iniţial chiar 7 – 8/zi, apoi minimum 3 – 4/zi);
- creşterea riscului apariţiei excesului ponderal sau chiar a obezităţii. Existând posibilitatea adaptării dozei de insulină prandială la cantitatea de glucide ce urmează a fi ingerate, apare riscul supraponderii, mai ales la adolescente.

4.5. Condiţiile necesare pentru alegerea BPT ca schemă de insulinoterapie

Alegerea BPT ca schemă de tratament a copilului cu DZ, presupune:
- cunoştinţe corespunzătoare despre boală, insulină, alimentaţie, dobândite în cadrul orelor de educaţie;
- posibilitatea efectuării autocontrolului glicemic pentru:
  - a evita accidentele hipo şi hiperglicemice;
  - a adapta corect doza de insulină în funcţie de glicemie şi glucidele ce urmează a fi consumate;
- accesul permanent (24 de ore din 24) la echipa medicală implicată în tratament.

4.6. Stabilirea dozei de insulină

În debut, se apreciază necesarul insulinic în funcţie de gravitatea simptomatologiei clinice şi a dezechilibrului metabolic (glicemie, glicozurie şi cetonurie) între 0,7 – 1,5 ui/kg/zi.

În evoluţia DZ, în momentul în care se decide trecerea de la TC la BPT, se adună practic toate dozele de insulină pe care le făcea copilul, urmărind ca apoi să se

stabilească proporţia de insulină bazală şi prandială.

A. Substituţia prandială de insulină

a. Alegerea preparatului de insulină

Pentru substituţia insulinei prandiale, se alege unul din preparatele de insulină rapidă sau un analog de insulină, astfel:

- insulină rapidă dacă copilul doreşte să mănânce toate cele 6 mese (3 principale şi 3 gustări);
- analog de insulină dacă copilul sau adolescentul doreşte să renunţe la gustări, luând doar 3 mese principale /zi.

Există situaţii în care datorită programului şcolar este necesar administrarea I.R la o anumită masă şi a analogilor de insulină la altă masă.

Ex. Elev în clasa a VI- a cu un program şcolar între orele 11 – 17:

- dimineaţa va fi preferat analog de insulină, înainte de micul dejun pentru că nu mai are timp să-şi mănânce gustarea de la ora 9;
- la ora 10 se administrează I.R şi ia masa de "prânz" la ora 10^{30}, pentru a fi la şcoală pentru ora 11;
- la ora 13 – 13^{30} (în momentul de acţiune maximă a I.R injectate),va lua o gustare;
- seara, la ora 18 se administrează I.R, iar la ora 23, se injectează I.I.

b. Locul injecţiei

Insulina prandială se injectează subcutan, înaintea meselor principale (mic dejun, prânz, cină)

Pentru injectarea insulinei prandiale, vor fi preferate locurile de unde absorbţia este cea mai rapidă (*regiunea abdominală*). Cu cât este mai mic, copilul refuză injecţia în această zonă. Injecţia de insulină nu trebuie să devină un moment de spaimă, teroare, mai ales la vârsta la care copilul nu are capacitatea de a înţelege necesitatea acestei "agresiuni" din partea celor care îl iubesc. În această situaţie, se alege o zonă în care deşi absorbţia este mai lentă (braţ, coapsă), este mai uşor acceptată de copil. Se masează locul injecţiei, favorizându-se astfel o absorbţie mai rapidă.

Insulina lispro (analog de insulină are aceeaşi rată de absorbţie indiferent de locul injecţiei.

c. Stabilirea şi repartiţia dozei de insulină prandială

Substituţia prandială de insulină (I.R) reprezintă:

- în debut şi în perioada de stare a DZ, 60% din doza totală de insulină calculată pentru 24 ore;
- în perioada de remisiune, proporţia de I.R din doza /24 de ore este cu atât mai mică cu cât există mai multe celule β pancreatice funcţionale capabile de a completa prin secreţie endogenă reziduală necesarul prandial de insulină (Fig. 9.22.)

Repartiţia teoretică procentuală a dozei de insulină, este de aproximativ 20% din doza pe 24 de ore pentru fiecare din cele 3 mese principale. (Păstrarea aceluiaşi procent şi la masa de prânz, când cantitatea de glucide consumată este mai mare, se

explică prin sensibilitatea mai mare la insulină în această perioadă a zilei). repartiție reprezintă totuși un calcul teoretic inițial , care însă se individual funcție de conținutul glucidic al meselor, de programul copilului, re autocontrolului, etc.

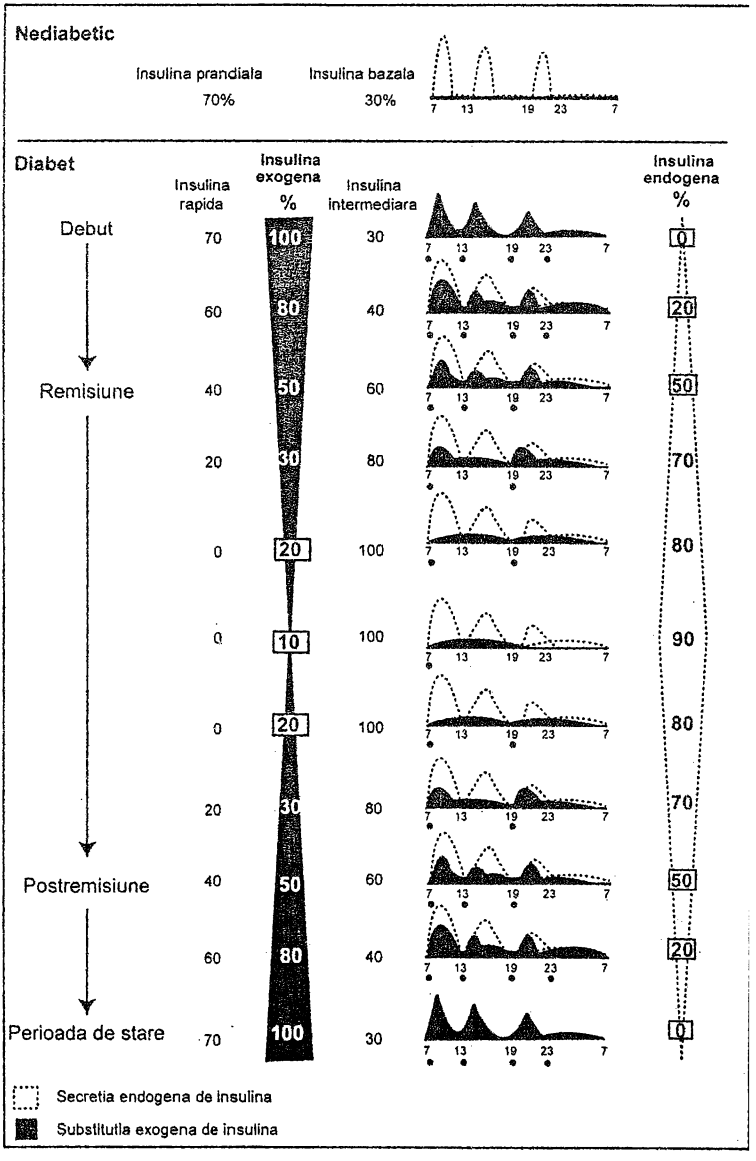


Fig. 9.22. Asigurarea necesarului insulinic (prin substituție exogenă și secreție endo de-a lungul evoluției naturale a DZ tip 1 și schemele de insulinoterapie

d. Reguli pentru adaptarea dozei de insulină prandială

♦ *Regula unității glucidice (UG)*

Doza de insulină prandială depinde de mai mulți factori, cel mai important fiind însă conținutul în glucide al alimentelor ce urmează a fi consumate la masă.

Din considerente didactice s-a adoptat noțiunea de unitate glucidică (UG) ce corespunde la 10 – 12 g glucide (este echivalentul pentru Broteinheit –BE, din literatura germană). Necesarul prandial de I.R sau analog de insulină pentru metabolizarea a 1 UG variază între 1 și 2,5 ui.

Tabelul 9.8. Regula UG pentru calculul dozei de insulină prandială

Momentul zilei	Necesarul de insulină (ui) / UG
Dimineața	1,5 – 2,5
Prânz	1 - 1,5
Seara	1,5 – 2
Limite	1 – 2,5

Limitele largi ale necesarului insulinic pentru o unitate glucidică (1 – 2,5 ui) se poate explica prin numeroșii factori ce pot influența această corelație:

- momentul zilei (sensibilitatea diferită la insulină);
- prezența sau absența unei secreții endogene reziduale de insulină;
- distanța dintre injecția de insulină și momentul alimentației;
- suficiența substituției bazale;
- locul injecției și tipul de insulină;
- vârstă;
- greutate;
- obiceiuri alimentare (compoziția în glucide cu absorbție rapidă, sau lentă, fibre, proteine, lipide; modul de preparare).

Din aceste motive, există o *mare variabilitate intraindividuală și interindividuală* a necesarului de insulină / UG. Fiecare pacient (± familia), cu ajutorul medicului curant trebuie să-și stabilească propriul necesar insulinic

Sensibilitatea la insulină are un ritm circadian, care influențează raportul necesar insulinic / UG astfel:

- dimineața (între orele 4 – 9), în perioada de hiperglicemie matinală (fenomenul dawn), necesarul de insulină este de aproximativ 2 ui pentru 1UG;
- la prânz (între orele 11 – 14), sensibilitatea la insulină este mai mare, necesarul insulinic /1 UG este 1 – 1,5 ui;
- seara devreme, (între orele 17 – 20), sensibilitatea la insulină scade din nou – necesarul insulinic /1 UG crește la 1,5 – 2 ui;
- după miezul nopții (între orele 0 – 3), datorită sensibilității crescute la insulină apare riscul hipoglicemiilor nocturne. În această perioadă necesarul insulinic / 1 UG este de *0,5 – 1 ui.* În mod obișnuit nu se mănâncă la aceste ore, deci nu se injectează insulină prandială, dar noțiunea trebuie cunoscută pentru situații excepționale (aniversări, revelion etc),când pentru a se integra în atmosfera generală adolescentul diabetic injectându-și o doză suplimentară dar bine adaptată de insulină, poate mânca, poate dansa, se poate simți la fel ca și ceilalți adolescenți.

Această variabilitate circadiană a sensibilității la insulină, explică repartiția procentuală egală (20%) a insulinei prandiale care aparent nu se corelează cu cantitatea diferită a glucidelor ingerate la cele trei mese principale.

Distanța dintre injecția de insulină și luarea alimentației. Intervalul dintre injecția de insulină și alimentație depinde de mai mulți factori:

- valoarea glicemiei preprandiale;
- compoziția prânzului (glucide cu absorbție rapidă, lentă, amestecul cu lipide - fast food);
- tipul de insulină folosit pentru substituția prandială (insulină rapidă sau analog de insulină)

Distanța dintre injecția de insulină rapidă și masă la o glicemie normală trebuie să fie de 15 – 30 min. O distanță prea mare între injecție și masă, este neplăcut sesizată de bolnav (el dorește să mănânce imediat după injecție). Nerespectarea timpului minim (15 min) pentru I.R, este frecvent cauză de hiperglicemie, iar o distanță prea mare poate fi cauză de hipoglicemii severe.

Se pot ivi situații de hipoglicemii severe la copil, rezultate din dorința de a respecta distanța injecție – masă, dar care apoi este depășită din diverse motive:

Ex. 1 Mama trezește dimineața copilul, supraveghează autocontrolul, injecția de insulină, pregătește micul dejun și pleacă la serviciu. Copilul așteaptă să treacă cele 20 min până la masă și adoarme.

Ex. 2. Copilul își face injecția și în cele 15 – 20 de minute până la masă dă o fugă la prieteni în curte să termine o discuție, un joc început dar întrerupt de ora de tratament, și uită să urmărească timpul.

Glicemia preprandială este un factor care este decisiv în stabilirea distanței dintre injecție și masă.

La o hiperglicemie > 200 mg%, distanța dintre injecție și masă trebuie să fie mai mare (la timpul necesar intrării în acțiune a insulinei – 15 – 30 min, se adaugă timpul necesar scăderii glicemiei la valori normale, în momentul începerii alimentație. Acest interval se poate verifica prin efectuarea unei glicemii la 30 – 40 sau 50 minute după injecție, pentru a-l cunoaște în situații similare. De multe ori, din cauza grabei mai ales dimineața când aceste hiperglicemii sunt mai frecvente, nu se respectă această distanță, iar urmarea este un dezechilibru glicemic ce poate avea repercursiuni asupra întregii zile.

La o glicemie normală (100 – 120 mg%), se așteaptă 15 – 20 min după injecția de I.R, sau se mănâncă imediat după analogii de insulină.

La o glicemie de (80 – 100 mg%), se poate mânca la 5 –10 min după injecție.

O glicemie < 60 – 70 mg%, se corectează cu 1 – 2 linguriță de zahăr, se ia masa imediat și apoi se efectuează injecția de insulină.

Reamintim că în cazul în care substituția prandială se face cu analogi de insulină, acțiunea lor începe imediat, motiv pentru care la o glicemie normală se mănâncă imediat, iar la o glicemie < 100 mg% se ia mai întâi masa iar apoi se face injecția. La copiii mici, capricioși, unde nu există certitudinea că vor consuma integral glucidele calculate pentru masă, se poate face injecția după masă, calculându-se doza în funcție de cantitatea de glucide consumate la masă.

Insulina rapidă administrată intramuscular (accidental sau intenţionat), are o absorbţie mult mai rapidă, cu debutul acţiunii mai devreme de 15 – 20 minute. Insulina injectată subcutanat, are o absorbţie mai rapidă la nivelul regiunii abdominale, mai lentă la nivelul coapsei şi fesei. Din acest motiv, s-a renunţat la indicaţia care se făcea de a rota locul injecţiei, pentru a nu introduce o nouă variabilă în ecuaţia acţiunii insulinei (şi aşa cu multe variabile). Se indică efectuarea injecţiei de insulină în aceeaşi regiune, dar cu o distanţă minimă între două înţepături succesive de 2 – 3 cm.

Încălzirea, masajul locului de injecţie favorizează absorbţia mai rapidă a insulinei, şi în acest fel poate influenţa distanţa dintre injecţie şi masă.

La valori glicemice preprandiale foarte mari, trebuie luată în discuţie o substituţie incorectă a secreţiei bazale de insulină, nu numai o doză prea mică a insulinei prandiale la masa anterioară. Dacă substituţia insulinei bazale este insuficientă, producţia hepatică de glucoză nu se reduce suficient. Ca urmare apare o hiperglicemie preprandială. Aceasta se accentuează prin rezorbţia postprandială a glucozei după masă. Tendinţa este de a creşte doza de insulină prandială, ajungându-se astfel la un necesar insulinic /1 UG > 3 UI.

Subdozarea substituţiei bazale antrenează o supradozare a insulinei prandiale. Din acest motiv, cu ocazia controalelor periodice este necesar să se verifice doza de insulină/kg/zi, dar şi **raportul insulină prandială / insulină bazală.** Insulina prandială nu trebuie să depăşească 60-65% din necesarul zilnic de insulină.

♦ *Regula dozei de insulină corectoare - adaptarea compensatorie*

Doza de insulină prandială nu depinde numai de cantitatea de glucide ce urmează a fi consumate, ci trebuie să ţină cont şi de glicemia preprandială. La doza calculată după regula necesarului insulinic/1 UG, se adaugă doza de insulină necesară pentru aducerea glicemiei la valori normale.

Se consideră că la copii şi tineri, 1 ui de insulină reduce glicemia cu aproximativ 40 mg. Există însă mari variaţii individuale depinzând în primul rând de vârsta şi greutatea copilului:

- la adolescenţi 1 ui de insulină scade glicemia cu 30 mg%;
- la copilul mic 1 ui de insulină produce scăderea glicemiei cu 90 –100 mg%.

Este încă un exemplu în ceea ce priveşte importanţa adaptării regulilor generale de tratament la vârsta şi greutatea copilului.

Dacă se pleacă de la constatarea că 1ui insulină reduce glicemia cu 40 mg, în cazul unei glicemii prandiale de 180 mg% pe care dorim să o aducem la 100 mg% se adaugă la doza calculată pentru cantitatea de glucide încă 2 ui de I.R pentru normalizarea glicemiei. (Tabelul 9.8.)

Două observaţii importante sunt de făcut la această regulă:

- în caz de glicemii mici < 60 mg%, nu este necesară scăderea dozei de insulină prandială, ci corectarea imediată a hipoglicemiei prin ingestia de glucide cu absorbţie rapidă şi efectuarea injecţiei de insulină după masă.
- se analizează cauzele responsabile de această hipoglicemie şi se face profilaxia

a doua zi, prin reducerea insulinei prandiale injectată la masa dinaintea hipoglicemiei, creşterea aportului glucidic la gustare (atenţie la greutate !) etc.

Tabelul 9.9. Corectarea necesarului insulinic pentru corectarea glicemiei preprandiale

Glicemia (mg%)	Doza de insulină rapidă corectoare (ui)
80 – 120	0
120 – 160	+ 1
160 - 200	+ 2
200 – 240	+ 3
> 240	+ 4

În cazul în care pacientul este la 2 - 3 săptămâni de la debutul DZ, se are în vedere o reluare a secreţiei reziduale β pancreatice şi se începe scăderea insulinei prandiale pentru a face profilaxia hipoglicemiilor severe.

Exemplu: Fetiţa C. Ramona 12 ani, greutate 32 kg, cu DZ de o lună, are un tratament cu 4 injecţii de insulină: ora 7 – 6ui I.R + 4ui I.I; ora 13 – 6 ui I.R; ora 19 – 6ui I.R; ora 23 – 8ui I.I

Necesarul de insulină/zi: 6 + 4 + 6 + 6 + 8 = 30 ui/.

Necesarul de insulină/kg =30/32 = 0,9 ui/kg

Cantitatea de I.R/zi = 18 ui = 60% din necesarul zilnic de insulină:

Cantitatea de I.I/zi = 12 ui = 40% din necesarul zilnic de insulină.

La ora 12^{30} – autocontrolul glicemic arată o valoare a glicemiei de 70 mg%.

Atitudinea imediată în faţa acestei situaţii este – luarea mesei la 12^{30} (nu aşteaptă până la ora13), după mâncare îşi face cele 6 ui de I.R.

Atitudinea profilactică vizează depistarea cauzei hipoglicemiei şi corectarea ei, pentru a împiedica repetarea hipoglicemiei, existând riscul (dacă nu se iau măsuri profilactice) producerii unei hipoglicemii severe în zilele următoare, la aceeaşi oră.

Dacă s-a respectat aportul de glucide la micul dejun şi la gustarea de la ora 10, nu a făcut efort fizic suplimentar, este evident că cele 6 ui de I.R de la ora 7 sunt cauza hipoglicemiei de la ora 12^{30}. Deci luând o atitudine profilactică a doua zi dimineaţa se va scădea doza de I.R la 5 sau chiar 4 ui. Neprocedând astfel, există riscul unor hipoglicemii severe. C. Ramona intră probabil în remisiune şi trebuie scăzută progresiv I.R.

Creşterea dozei de insulină în cazul unei hiperglicemii preprandiale (adaptare compensatorie), este numai o rezolvare de moment a situaţiei. Trebuie deci analizate şi corectate cauzele hiperglicemiei:

- aport glucidic excesiv la masa precedentă;
- doză prea mică de insulină prandială înainte de masa precedentă;
- doză prea mică de insulină bazală;
- intervenirea unei afecţiuni acute.

Menţinerea unor valori glicemice mari 3 – 4 zile la aceeaşi oră, impune necesitatea unei adaptări profilactice a dozei de insulină a cărei acţiune este responsabilă de respectiva hiperglicemie. Ştiut fiind că "este mai bine să previi decât să înlături", şi în cazul hiperglicemiilor se preferă adaptarea profilactică celei compensatorii.

Cele două reguli de ajustare a dozei de insulină prandială în funcție de conținutul glucidic ce urmează a fi consumat la masă și glicemia preprandială, sunt doar orientative. Trebuie ținut cont de variabilitatea individuală, sensibilitatea circadiană la insulină și de ceilalți factori pe care i-am mai amintit.

În cadrul consultațiilor din ambulator, discuțiile medicului cu pacientul și părinții acestuia, vor ajuta la individualizarea tratamentului. Se va insista în mod deosebit asupra profilaxiei situațiilor nedorite (hiperglicemie, hipoglicemie) pentru înțelegerea adaptării profilactice a dozelor de insulină.

Pacientul va fi încurajat să-și studieze propriile modificări glicemice ce apar legat de cele două reguli de stabilire a dozei prandiale de insulină, prin determinări repetate ale glicemiei. El va constata că:

- creșterea glicemiei va fi diferită după ce mănâncă 1 UG (10 – 12 g glucide) dacă acestea provin din pâine albă, banană, macaroane înghețată ș.a., datorită intervenției indexului glicemic.
- 1 ui de insulină, îi poate scădea glicemia cu 30 mg% dimineața, 50 mg% la prânz, 40 mg% seara, iar noaptea, între ora 1 și 3, cu 80 mg%.

În cadrul programelor de educație, pe lângă învățarea acestor noțiuni teoretice, va fi stimulată curiozitatea și implicarea activă în stabilirea particularităților individuale de răspuns la tratamentul insulinic.

B. Substituția bazală de insulină

a. <u>Alegerea preparatului de insulină bazală</u>

Insulina Ultratard HM- Novo Nordisk, a fost utilizată inițial pentru substituția bazală: o singură injecție seara sau 2 injecții în cantitate egală (înainte de micul dejun și de cină). S-a renunțat la această substituție pentru că acest preparat are un timp lung de acțiune (> 24 ore) fără un maxim de acțiune, constituind o cauză de:

- hiperglicemii în perioadele cu necesar insulinic mare (primele ore ale dimineții);
- hipoglicemii în perioadele cu necesar insulinic mic (ora prânzului).

În prezent, pentru substituția bazală sunt utilizate insulinele NPH, mai potrivite pentru acest scop.

Insulinele NPH au un timp de acțiune mai scurt (16 –17 ore) și un maxim de acțiune la 5 – 6 ore de la injecție.

b. <u>Stabilirea dozei de insulină bazală</u>

Substituția bazală de insulină urmărește mimarea secreției bazale a celulelor β pancreatice la persoanele sănătoase. Această secreție la copil și adolescent este de 0,35 ui/kg/zi (Glamber – Prang – 1992). Doza de insulină bazală reprezintă 40% din doza totală per 24 de ore în perioada de stare. În perioada de remisiune proporția de insulină bazală crește în detrimentul insulinei prandiale putând ajunge la 100% Fig. 9.22.).

Necesarul de insulină bazală la instituirea tratamentului intensiv cu insulină poate fi stabilit cu ajutorul probei de foame (zi de post).

Internarea pacientului se face după masă. Se administrează la ora 19 amestecul de insulină rapidă şi intermediară înainte de cină. Ultima gustare o primeşte la ora 21, după care pacientul poate consuma doar lichide. Se calculează necesarul de insulină intermediară care să acopere necesarul bazal ţinând cont că acesta este de 0,35 ui/kg – se înmulţeşte deci greutatea copilului cu 0,35.

Doza pe 24 de ore de insulină NPH, se împarte în 4 injecţii:

- 15 – 20% dimineaţa;
- 15 – 20% la prânz;
- 15 – 20% seara;
- aproximativ 50% seara târziu (ora 23).

Glicemia trebuie să se menţină între 80 – 120 mg%. Pe tot parcursul zilei pacientul nu mănâncă nimic (bea apă, ceai neîndulcit).

În cursul unei astfel de probe de post, se poate stabili şi cu cât creşte glicemia după ingestia a 10 g de glucide provenite din alimente diferite, sau se poate urmări scăderea glicemiei după administrarea unei unităţi de insulină în diferite momente ale zilei.

În practică, proba de foame pentru stabilirea necesarului insulinic bazal nu se face din 2 motive:

- necesarul insulinic bazal într-o astfel de zi este mai mare decât într-o zi obişnuită când pe lângă insulina intermediară se administrează şi insulina rapidă;
- proba este traumatizantă psihic şi inutilă, pentru că necesarul bazal poate fi apreciat şi fără acest efort din partea copilului.

c. <u>Numărul de injecţii şi repartiţia dozei de insulină bazală</u>

Injecţia de I.I va fi efectuată în zone în care absorbţia insulinei este mai lentă: coapse, fese. Doza de I.I poate fi administrată astfel:

- *într-o singură injecţie*, seara la ora 23;

Deşi s-a folosit mult timp această schemă cu o singură injecţie de I.I, în prezent există tendinţa de a renunţa la ea, deoarece timpul de acţiune nu acoperă necesarul bazal pe 24 de ore, ci numai 16 – 17 ore din momentul injecţiei;

- *2 injecţii de I.I*: - dimineaţa, înainte de micul dejun în amestec cu I.R şi o injecţie seara la orele 22 – 23;

Repartiţia dozei pe cele două injecţii este de 1/3 dimineaţa şi 2/3 seara.

Exemplu: La un copil de 30 de kg, necesarul insulinic/zi: G x 1ui/kg = 30 ui/zi.

Din această cantitate, 60% (18 ui) este reprezentată de I.R, care va fi repartizată 20% (6 ui) dimineaţa, 20% (6ui) la prânz şi 20% (6ui) seara.

Necesarul bazal reprezintă 40% (12 ui) insulină NPH, care va fi repartizată - 1/3 (4ui) dimineaţa şi 2/3 (8ui) seara la ora 23.

În final, repartiţia teoretică a necesarului insulinic la acest copil de 10 ani şi 30 de kg, va fi următoarea:

Ora 7^{00} – 6 ui I.R + 4 ui I.I;
Ora 13^{00} – 6 ui I.R;
Ora 19^{00} – 6 ui I.R;
Ora 23^{00} – 8 ui I.I.

Acest calcul iniţial, teoretic, al dozelor de insulină va fi ajustat ulterior în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic şi glicozuric.

- *3 injecţii de I.I* – schemă recomandată în cazul în care se constată o hiperglicemie constantă înainte de cină, când se ştie că există un necesar insulinic mai mare. Doza calculată pentru dimineaţă se împarte la 2 – jumătate din doză se administrează cu I.R la ora 7 şi jumătate din doză cu I.R de la ora 13.

Exemplul anterior cu această repartiţie în 3 injecţii a I.I, va arăta astfel:
Ora 7^{00} – 6 ui I.R + 2 ui I.I;
Ora 13^{00} – 6 ui I.R + 2 ui I.I;
Ora 19^{00} – 6 ui I.R;
Ora 23^{00} – 8 ui I.I.

- 4 injecţii de I.I este o situaţie rareori indicată. Insulina intermediară se asociază cu I.R înainte de fiecare masă, şi o injecţie la ora 23. În această situaţie, vârful de acţiune al I.I injectată la ora 19 se suprapune peste perioada cu necesarul insulinic cel mai mic (orele 0 – 2), crescându-se riscul hipoglicemiilor nocturne. Din acest motiv, asocierea de I.R cu I.I la ora 19 într-o schemă de tratament cu 4 injecţii, este foarte rar indicată.

După injecţia de I.I de la ora 23, nu se recomandă un aport glucidic, excepţie reprezintă situaţia în care glicemia de la această oră (dinainte de injecţie) este < 100 mg%.

În situaţiile cu hiperglicemii matinale (fenomenul "dawn"), mai ales în perioada pubertară (glicemii normale la orele 3,4, cu creşterea progresivă a glicemiei după ora 5), nu poate fi crescută insulina de la ora 23, de teama riscului crescut de hipoglicemii între orele 0 – 3, iar pe de altă parte, această doză nu este suficientă la orele dimineţii. Autorii germani (Huster şi colab.) recomandă folosirea în asemenea situaţii *pentru injecţia de la ora 23 o insulină cu zinc*, de origine porcină (insulina semilentă MC Novo Nordisk). Acţiunea ei începe mai târziu după injecţie iar maximul acţiunii se suprapune peste momentul producerii fenomenului "dawn". Doza acestei insuline trebuie redusă cu 10 – 20% faţă de insulina NPH de teama hipoglicemiei nocturne. Raportul dintre doza de dimineaţă şi cea de seară, în cazul utilizării insulinei semilente este de 1/1 (50%) dimineaţa şi 50% seara.

În România, acest tip de insulină mult folosită în anii 1980 – 1990, nu se mai importă, aşa că nu avem o experienţă proprie, deşi există situaţii în care această variantă terapeutică ar fi indicată.

Dacă în locul I.R prandiale se folosesc analogi de insulină, aceştia au o acţiune mult mai scurtă (3 – 4 ore), glicemia preprandială în aceste situaţii oferă informaţii despre acoperirea necesarului bazal. În realizarea BPT cu analogi de insulină, trebuie crescută şi fracţionată doza de I.I.

Asocierea I.R sau analogilor de insulină cu I.I la injecţia de dimineaţă, se poate realiza astfel:

- fie amestecând cele două insuline în aceeaşi seringă – se face o singură injecţie;
- fie cele două insuline se injectează separat, cu penul.

Nu trebuie să impunem copilului varianta pe care o considerăm noi cea mai bună, ci el va fi acela care va hotărî dacă îşi face una sau două injecţii. Adolescenţii în general preferă varianta injecţiilor cu penul, chiar dacă aceasta presupune două înţepături (una cu I.R şi una cu I.I).

4.7. Autocontrolului glicemic

În primele zile până la stabilirea dozelor de insulină, este necesară determinarea glicemiilor înainte de fiecare masă principală, la 2 ore după masă, şi noaptea la ora 3.

Tabelul 9.10. Corelarea autocontrolului glicemic cu acţiunea insulinelor din schema BPT

Glicemia	Aprecierea dozelor de insulină
Dinaintea micului dejun	I.I de seara
La 2 – 3 ore după micul dejun	I.R de dimineaţă
Dinaintea prânzului	I.R+ I.I de dimineaţă
La 2 – 3 ore după prânz	I.R de la prânz + I.I de dimineaţă
Dinainte de cină	I.R de la prânz + I.I de dimineaţă
La 2 – 3 ore după cină	I.R de seară
Glicemiile din timpul nopţii	I.I de la ora 23^{00}

În cazul intervenţiei unui factor ce influenţează necesarul insulinic (stres psihic prelungit, efort fizic, stres infecţios), este necesară adaptarea I.R. În această adaptare, factorul individual este foarte important.

La majoritatea copiilor cu DZ, 1 – 2 ui I.R determină o scădere a glicemiei cu 40 mg% sau, 1 – 2 ui I.R sunt necesare pentru un aport suplimentar de 1 UG. Acest necesar este influenţat pe lângă sensibilitatea individuală şi de momentul zilei (Tabelul 9.10.)

Exemplu: C. Roxana, 14 ani, are glicemia bazală 180 mg% şi doreşte să mănânce la micul dejun 4 UG (40 g glucide). Cantitatea de I.R ce trebuie injectată va fi: 2ui pentru a scădea glicemia de la 180 mg% la 100 mg%; şi 4 ui pentru cele 40 g glucide ce urmează a fi consumate. După injecţie, se va aştepta 30 de minute pentru a permite scăderea glicemiei, apoi va lua micul dejun.

După 2 ore, îşi determină glicemia. Dacă aceasta este de 190 mg% spre exemplu (cu 90 mg mai mare decât glicemia dorită), în ziua următoare va calcula 1,5 ui I.R pentru a scădea cu 40 mg glicemia, şi tot 1,5 ui pentru fiecare UG (10 g glucide) ce urmează a fi consumată.

A doua zi, cu o glicemie bazală tot de 180 mg% şi cu un aport glucidic de 4 UG la micul dejun, I.R ce trebuie injectată va fi: 3 ui + 6 ui = 9 ui. Timpul dintre injecţie şi masă va fi acelaşi. În condiţii normale (glicemii normale), timpul dintre injecţie şi masă trebuie respectat (15 min. pentru insulina rapidă), altfel, glicemia creşte mai repede decât insulinemia şi apare hiperglicemie postprandială.

A treia zi, dacă glicemia bazală este tot de 180 mg%, va face o determinare a glicemiei la ora 3 noaptea pentru a depista cauza acestei hiperglicemii matinale şi se va trece la o adaptare profilactică, adică la modificarea dozei de I.I de la ora 23, care este responsabilă de această hiperglicemie.

4.8. Rezumat al datelor importante pentru stabilirea BPT

Există variaţii intraindividuale şi interindividuale ale necesarului insulinic care se stabilesc cu ajutorul autocontrolului glicemic.

Reperele teoretice generale necesare pentru începerea şi conducerea unei BPT, sunt rezumate în tabelul 9.11.

Tabelul 9.11. Repere teoretice necesare pentru insulinoterapie (după Hurter)

Obiective glicemice	• Glicemii • Media glicemiilor/zi • HbA_{1c}	60 – 160 mg% aprox. 120 mg% < 7,4 %
Valori glicemice ideale	• Preprandial • Postprandial – La 60 min. – La 120 min. • Înainte de culcare (ora 23)	80 – 120 mg% < 160 mg% < 140 mg% 100 – 140 mg%
Necesar insulinic/zi	• Copii • Adolescenţi • Adulţi	0,8 – 1 ui/kg 0,8 – 1,5 ui/kg 0,6 – 0,7ui/kg
Raportul insulină bazală/ insulină prandială	• Copii • Adolescenţi • Adulţi	35 / 65 40 / 60 50 / 50
Necesarul de insulină bazală (NPH)	• Copii • Adolescenţi • Adulţi	 0,35 ui/kg/zi
Doza de insulină prandială	*Regula unităţii glucidice (UG)* • Dimineaţa • Prânz • Seara • Noaptea *Regula corecţiei glicemice* • Copil mic • Şcolar • Adolescent • Adult	 1,5 – 2,5 ui/UG 1,0 – 1,5 ui/UG 1,5 – 2,0 ui/UG 0,5 – 1,0 ui/UG ± 1 ui / 80 mg% ± 1 ui / 60 mg% ± 1 ui /40 mg% ± 1 ui / 30 mg%
Creşterea glicemiei după 1 UG (10 – 12 g glucide)		+ 20 – 80 mg%
Reducerea glicemiei după 1 ui insulină rapidă	• Dimineaţa • Prânz • Seara • Noaptea	-20 – 30 mg% -40 – 50 mg% -30 – 40 mg% - 60 – 80 mg%
Necesarul caloric	• Copii • Adolescenţi • Adulţi	45 – 70 kcal/kg/zi 35 – 45 kcal/kg/zi 25 35 kcal/kg/zi

Necesarul zilnic de insulină în perioada de stare este de 1 ui/kg. La pubertate (12 – 15 ani), necesarul insulinic creşte la 1,2 – 1,5 ui/kg/zi. După terminarea pubertăţii, necesarul insulinic scade apropiindu-se de necesarul adultului (0,8 ui/kg/zi).

Doza de insulină trebuie scăzută după încheierea pubertăţii, altfel se poate instala obezitatea, sau pot surveni hipoglicemii severe.

Necesarul de insulină bazală, este acelaşi la copil, adolescent şi adult – 0,35 ui / kg/zi. În calculul dozei de insulină prandială, utile dar orientative sunt cele două reguli ce stabilesc necesarul de insulină: pentru 1 UG, şi cu cât scade glicemia după injectarea unei unităţi de insulină.

La copii, spre deosebire de adulţi, există mari variaţii individuale depinzând în primul rând de vârsta şi greutatea copilului. Este uşor de imaginat diferenţa de creştere a glicemiei după consumul unei UG (10 – 12 g glucide) la un copil de 2 ani (12 kg) şi un copil de 14 ani (40 kg).

Variantele BPT sunt ilustrate în figura 9.23.

Autocontrolul glicemic şi adaptarea dozelor de insulină în funcţie de acesta, nu poate fi înlocuit de nici-o regulă sau algoritm. Acestea sunt doar orientative. Se preferă adaptarea profilactică a dozelor de insulină pentru profilaxia hipo sau hiperglicemiilor, cu observaţia că la valori mari ale glicemiilor este necesară şi o adaptare imediată compensatorie a dozelor de insulină prandială. Din aceste considerente, BPT poate fi instituită ca schemă de tratament numai unui pacient (± familiei) bine instruit în problemele de DZ şi când există posibilitatea efectuării autocontrolului glicemic.

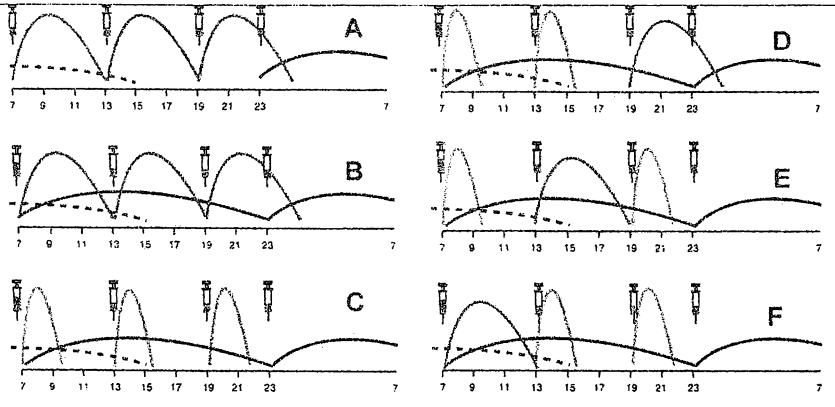


Fig. 9.23. Variante de bazal prandial terapie:
(A) 3 injecţii de I.R. Preprandial + 1 injecţie de I.I. Înainte de culcare (ora 23); (B) Amestec I.R.-I.I. matinal + 2 injecţii de I.R. (prânz, cină) + 1 injecţie I.I. înainte de culcare; (C) Amestec Analog-I.I. matinal + 2 injecţii de Analog (prânz, cină) + 1 injecţie I.I. înainte de culcare; (D) Amestec Analog-I.I. matinal + 1 injecţie de Analog (prânz) + 1 injecţie de I.R. (cină) + 1 injecţie I.I. înainte de culcare; (E) Amestec Analog-I.I. matinal + 1 injecţie de I.R. (prînz) + 1 injecţie de Analog (cină) + 1 injecţie I.I. înainte de culcare; (F) Amestec I.R.-I.I. matinal + Analog (prânz) + Analog (cină) + I.I. Înainte de culcare.

5 Terapia convenţională cu insulină

5.1. Principiul schemei de tratament

Principiul terapici convenţionale (TC) constă dintr-o substituţie insulinică realizată prin:

- 1 – 2 injecţii de insulină;
- o preponderenţă a insulinei intermediare (60 – 100% din doza de insulină pe 24 de ore) faţă de insulina rapidă (0 – 40%).

Raportul dintre I.I şi I.R este nefiziologic, iar urmarea directă este necesitatea adaptării alimentaţiei (ca orar, ritm, compoziţie), în funcţie de profilul insulinic realizat prin injecţia de insulină.

5.2. Indicaţiile

Terapia convenţională se utilizează în prezent doar în cazuri rare:

- în perioadele de remisiune cu reluarea secreţiei endogene de insulină în procent > 70 – 80%;
- la copiii mici la care fracţionarea dozelor de insulină este uneori dificilă;
- la cazurile în care nu se poate realiza o educaţie corespunzătoare în ceea ce priveşte cunoaşterea diabetului (nivel intelectual şi educaţional redus al pacientului şi al familiei acestuia);
- lipsa de complianţă a pacientului şi /sau a familiei în implicarea terapeutică, în efectuarea autocontrolului.

Există mai multe scheme de substituţie insulinică ce pot fi utilizate de terapia convenţională (Fig. 9.24., Fig. 9.25.).

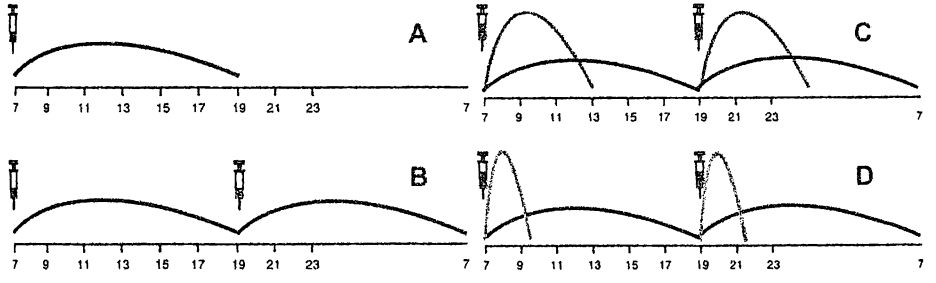


Fig. 9.24. Variante de terapie convenţională cu una şi două injecţii zilnice
(A) o injecţie cu I.I. (dimineaţa);
(B) două injecţii cu I.I. (dimineaţa şi seara);
(C) două injecţii cu amestec* I.R.-I.I. (dimineaţa şi seara);
(D) două injecţii cu amestec* Analog-I.I. (dimineaţa şi seara)

*** amestec propriu sau cu insulină premixată**

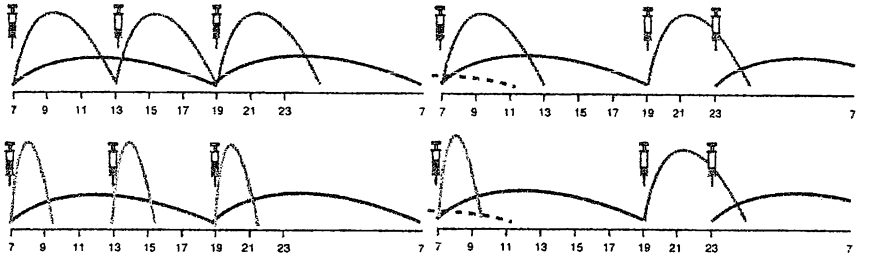


Fig. 9.25. Variante de terapie convenţională cu trei injecţii :
(A) Două injecţii de amestec I.R.-I.I. (dimineaţa şi seara) + o injecţie I.R. (prânz);
(B) Două injecţii de amestec Analog-I.I. (dimineaţa şi seara) + o injecţie Analog (prânz);
(C) Amestec* I.R.-I.I. (dimineaţa) + I.R. (seara) + I.I. Înainte de culcare;
(D) Amestec* Analog-I.I. (dimineaţa) + I.R. (seara) + I.I. Înainte de culcare.

***Amestec propriu sau insuline premixate**

5.3. Dezavantajele

Dezavantajele TC sunt:
- orarul fix al injecţiilor de insulină;
- orarul fix al meselor;
- obligativitatea a 6 mese /zi (3 principale + 3 gustări);
- repartiţia aportului glucidic după profilul insulinic.

5.4. Stabilirea dozei de insulină

În debut, necesarul insulinic este între 0,7 – 1,5ui/kg/zi în funcţie de severitatea simptomatologiei clinice şi dezechilibrului metabolic.

Terapia convenţională cu insulină este foarte rar indicată în tratamentul DZ în debut. S-a dovedit o mai bună refacere a celulelor β pancreatice şi în acest fel obţinerea unei remisiuni de mai lungă durată dacă se instituie terapia cu injecţii multiple sau bazal prandial terapia (BPT) încă din perioada de debut.

În perioada de remisiune, când se trece de la 4 injecţii (BPT) la TC cu insulină, se preia doza din momentul în care se decide trecerea la noua schemă.

Exemplu:

D. Roxana în vârstă de 8 ani, a beneficiat de o schemă de tratament cu 4 injecţii de insulină. aflându-se în perioada de remisiune, necesită o cantitate redusă de insulină exogenă.

Tratamentul BPT era următorul:

Dimineaţa – 3 ui I.R + 1 ui I.I.
Prânz – 2 ui I.R
Seara (ora 19) – 2 ui I.R
Ora 23 – 3 ui I.I

În această situaţie, dacă se trece de la BPT la TC necesarul de insulină / 24 ore va fi de 3 + 1 +2 + 2 + 3 = 11 ui

5.5 Alegerea tipului de insulină

Şi în această schemă de tratament, se utilizează I.I de tipul NPH şi I.R sau analogi de insulină.

Amestecul I.R cu I.I este de preferat în amestec propriu dar, în situaţii speciale pot fi utilizate şi insuline premixate.

5.6. Scheme de terapie convenţională

Numărul injecţiilor de insulină şi tipul de insulină injectată depinde de rezultatul echilibrului metabolic:

A. 1 – 2 injecţii de insulină intermediară

Această schemă este indicată în faza de remisiune când necesarul insulinic este foarte mic 0,1 – 0,2 ui/kg. În această perioadă, chiar cu această schemă se poate obţine un echilibru metabolic foarte bun cu:

- aglicozuric,
- glicemii între 60 – 160 mg%;
- $HbA_{1c} < 7,4\%$.

Pancreasul încă funcţional secretă necesarul insulinic prandial. Important în această situaţie este respectarea indicaţiilor dietetice, fracţionarea aportului glucidic în 6 mese (pentru a nu suprasolicita secreţia endogenă de insulină). Indicaţia acestei scheme cu 1 – 2 injecţii de I.I/zi este relativ rară. *Este necesar controlul atât al glicemiilor dar mai ales a glicozuriilor pentru că acestea atenţionează asupra hiperglicemiilor chiar de scurtă durată ce nu sunt surprinse prin dozarea glicemiilor.*

Riscurile acestei scheme terapeutice sunt:

- hiperglicemie matinală;
- hipoglicemie în cursul după amiezei.

Orice semnal care anunţă o deteriorare a echilibrului metabolic glucidic, impune trecerea la schema cu 2 injecţii de insulină în amestec.

B. 2 injecţii de insulină în amestec propriu-instantaneu (I.I + I.R)

Tratamentul cu 2 injecţii de insulină în amestec asigură un bun control metabolic după instalarea remisiunii dar are dezavantajele amintite ale TC. Din acest motiv, copiii peste 10 ani dar mai ales adolescenţii, preferă să rămână la BPT. Medicul trebuie să încurajeze această opţiune.

a) 2 injecţii cu amestec individualizat (propriu) de insulină rapidă şi intermediară

- *repartiţia dozelor*

Dimineaţa 2/3 din doza totală pentru a acoperi primele 3 mese ce conţin 70% din aportul glucidic / zi;

Seara 1/3 din doza totală, acoperind necesarul insulinic pentru cină şi gustarea

târzie (30% din aportul glucidic /zi).

- *proporţia I.R/I.I*

Dimineaţa: I.R/I.I = 1/2
Seara: I.R/I.I = 1/1

Exemplu:

B.Radu 12 ani, 32 kg, aflat în remisiune are un necesar insulinic de 0,4ui/kg/zi, deci 12 ui/24 ore.

Repartiţia celor 12 ui se va face astfel: 8 ui dimineaţa şi 4 ui seara;
Proporţia insulină rapidă / insulină intermediară: dimineaţa 1/2, seara 1/2;
Dimineaţa (ora 7) - 2,5 ui I.R. + 5,5 ui I.I. (se poate rotunji 3 ui I.R. + 6 ui I.I.)
Seara (ora 19) – 2 ui I.R. + 2 ui I.I.
Proporţia de I.R/I.I este 5/8 deci 38% I.R. şi 62% I.I.

Trebuie subliniat faptul că noţiunile de repartiţie şi proporţie a insulinelor rapidă şi intermediară la cele două injecţii au rol orientativ, de primă intenţie. Singura modalitate corectă de tratament insulinic la un copil cu diabet, este adaptarea dozelor în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic şi urinar.

În cazul amestecurilor proprii de insuline, proporţia cea mai mare o are întotdeauna I.I. Flexibilitatea adaptării dozelor de insulină este limitată, motiv pentru care în această schemă de tratament **trebuie adaptată alimentaţia** pe momentele de acţiune maximă a insulinelor din amestec (mai ales a celei intermediare).

Amestecul de I.R şi I.I, se efectuează de către pacient în aceeaşi seringă, înainte de injecţie. Cele 2 insuline trebuie să fie de aceeaşi origine şi de la aceeaşi firmă.

Părinţilor şi copiilor trebuie să li se explice modul de acţiune al insulinelor din amestec şi cum să interpreteze rezultatele autocontrolului, pentru a adapta corect dozele de insulină (Tabelul 9.12.).

Insulina rapidă de dimineaţă este responsabilă de echilibrul glicemic din cursul dimineţii (mic dejun, gustare).

Insulina intermediară de dimineaţă acţionează în cursul după amiezei.

La prânz, există o suprapunere a acţiunii celor două tipuri de insulină – cea rapidă are însă o acţiune mai mică, pe când I.I se află în momentul acţiunii maxime.

Insulina rapidă de seară, influenţează glicemia din prima parte a nopţii, acoperind aportul glucidic de la cină şi gustarea de la ora 21.

Insulina intermediară de seară, asigură acoperirea necesarului insulinic din a doua parte a nopţii, oglindită de valoarea glicemiilor şi glicozuriilor de dimineaţă

Aceste cunoştinţe sunt utile pentru a putea face o bună adaptare a dozelor de insulină din amestecurile proprii.

Insulina rapidă poate fi adaptată mai uşor la situaţia metabolică de moment (este mai flexibilă), pe când I.I este menţinută şi modificată cu mai multă prudenţă, atunci când mai multe zile la rând se constată acelaşi dezechilibru glicemic care cere modificarea acesteia.

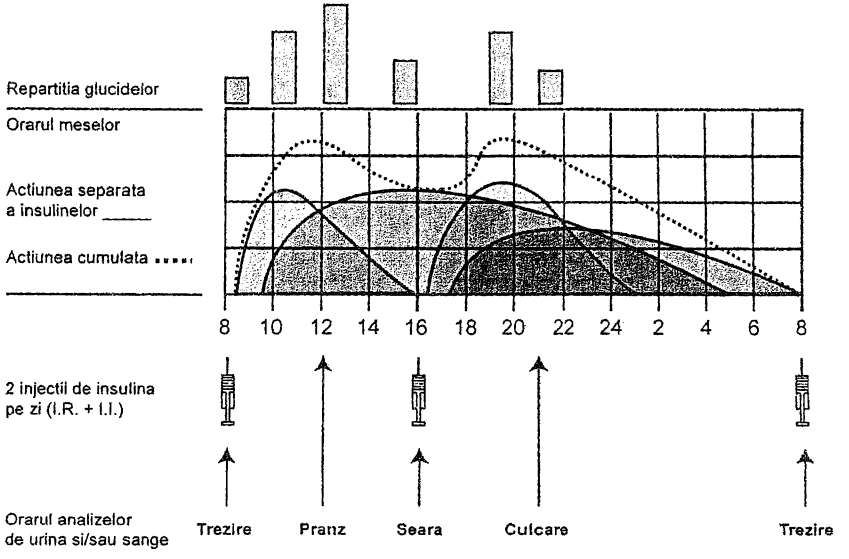


Fig. 9. 26. Cumularea acţiunii (linie punctată) insulinei rapide şi intermediare în tratamentul convenţional (după Dorchy)

Tabelul 9.12. Corelarea autocontrolului glicemic cu acţiunea amestecului de insulină din cadrul schemei de TC cu 2 injecţii în amestec

Glicemia	Apreciază doza de insulină
Dinaintea micului dejun	I.I de seară
La 2 – 3 ore după micul dejun	I.R de dimineaţă
Dinaintea prânzului	I.R de dimineaţă + I.I de dimineaţă
La 2 – 3 ore după prânz	I.I de dimineaţă
Dinainte de cină	I.I de dimineaţă
La 2 – 3 ore după cină	I.R de seară
La ora 3	I.I de seară

Avantajul amestecului propriu de insulină este acela că insulinele din amestec pot fi modificate ca doză independent una de cealaltă, în funcţie de rezultatul pe care dorim să-l obţinem.

Modificarea dozei de I.R este mai flexibilă şi poate fi adaptată aportului glucidic. În ce priveşte I.I, aportul alimentar glucidic este acela care trebuie adaptat cu atenţie profilului de acţiune al insulinei.

b) 2 injecţii cu amestec fix de I.R şi I.I (insulinele premixate)

Indicaţia tratamentului cu insuline premixate, este restrânsă. O utilizăm doar în cazul în care familia sau copilul are dificultăţi în înţelegerea modului de adaptare a insulinelor din amestecul propriu la situaţia metabolică din timpul zilei sau nu reuşesc (tehnic) să realizeze amestecul în seringă.

Repartiția dozelor se face la fel ca în cazul amestecului propriu:

- dimineața 2/3 din doza pe 24 de ore, pentru a acoperi aportul glucidic de 70% din necesarul zilnic cuprins în primele 4 mese;
- seara 1/3 din doza pe 24 ore , pentru a acoperi cele 30% din aportul glucidic cuprinse la cină și gustarea de la ora 21.

Regula de 2/3 din necesarul insulinic repartizat dimineața și 1/3 administrat seara, este doar orientativă.

Pentru a păstra proporția dintre I.R și I.I, recomandată la amestecurile proprii de insulină, dimineața se preferă Mixtard 30, iar seara Mixtard 50.

În situația în care există o hiperglicemie matinală mai multe zile la rând, se poate înlocui amestecul Mixtard 50 cu Mixtard 30, care conține mai multă I.I (70%).

Și în cazul folosirii insulinelor premixate este necesară efectuarea autocontrolului glicemic, glicozuric, cu adaptarea dozelor de insulină.

Dezavantajul insulinelor premixate este că nu se pot modifica separat dozele de I. R respectiv I.I, în funcție de situația metabolică de moment.

c) 3 injecții de insulină

Tabelul 9.13. Variante de TC cu 3 injecții de insulină/zi

Ora 7	Ora 13	Ora 19	Ora 23
I.R + I.I	I.R	I.R + I.I	
I.R + I.I		I.R	I.I

Situațiile în care se impune trecerea de la TC cu 2 injecții la TC cu 3 injencții de insulină sunt următoarele:

- *Hiperglicemia din cursul după amiezei*, necesită adausul unei injecții de insulină rapidă la prânz (Exemplul 1). Pentru medic, această situație este un indiciu de creștere a necesarului insulinic și a ieșirii din perioada de remisiune.
- *Hiperglicemia matinală* (cu glicemie normală la ora 3), impune separarea insulinelor de la ora 19. Se va face I.R înainte de cină, iar I.I la ora 23 Exemplul 2).

Exemplul 1:

B. Radu de 12 ani, prezintă de mai multe zile glicemie normală la prânz și hiperglicemie la ora 15 – 16. La ora 16 urmează să-și ia gustarea (deci glicemia ar crește și mai mult). El se află pe o schemă de TC cu 2 injecții de insulină în amestec propriu: ora 7 – 3ui I.R + 6ui I.I și ora 19 – 2ui I.R + 2ui I.I)

Soluții posibile:

- Se reduce cantitatea de glucide la prânz;
- Se renunță la gustarea de la ora 16;

Nici una din soluții nu este indicată pentru că ar reduce aportul caloric.

- creşterea I.I de dimineaţă – soluţie care ar determina hipoglicemie la prânz
- *singura soluţie corectă rămâne introducerea unei injecţii cu I.R înainte de masa de ora 13* – de ex. 2 ui I.R, (aceeaşi cantitate ca la cină)

Exemplul 2:

Acelaşi băiat B. Radu, prezintă de mai multe zile hiperglicemie matinală 220 – 250 mg%. Pentru a înţelege cauza acestei hiperglicemii, se efectuează o glicemie la ora 3 noaptea, care este normală. Înseamnă că originea acestei hiperglicemii matinale este fenomenul "de zori" (Fenomenul dawn), datorat hipersecreţiei de STH – aspect normal la această vârstă.

Soluţia pentru rezolvarea acestei hiperglicemii matinale este separarea I.I de I.R de la ora 19 şi efectuarea ei (I.I) la ora 23.

Când apare hiperglicemia matinală şi devine necesară introducerea celei de – a treia injecţii de insulină, este momentul în care trebuie să se treacă de la TC nefiziologică, la insulinoterapia intensivă de tipul bazal prandial terapiei (care realizează o proporţie fiziologică între I.R şi I.I).

Preţul trecerii la BPT este o injecţie în plus, avantajele sunt însă mari, şi ele trebuie explicate copilului şi familiei. Independenţa pe care o câştigă pacientul cu ajutorul BPT, este de cele mai multe ori factorul decisiv în luarea deciziei.

În concluzie, în TC există o hiperinsulinemie de durată care poate fi compensată doar cu ajutorul unei alimentaţii rigide, strict calculată, fracţionată în 6 mese cu orar fix.

6. Trecerea de la o schemă terapeutică la alta

6.1. Trecerea de la BPT la TC cu insulină

În debutul DZ, este recomandată schema terapeutică cu injecţii multiple de insulină (BPT) pentru:

- o reechilibrare metabolică cât mai rapidă;
- reluarea funcţiei secretorii a celulelor β pancreatice restante în vederea obţinerii unei remisiuni cât mai bune şi de cât mai lungă durată.

Odată cu intrarea în perioada de remisiune când necesarul insulinic scade progresiv ajungând sub 0,5 ui/kgc, şi mai ales la copiii mici, preşcolari, dar şi la cei de 8 – 12 ani, se poate trece de la BPT la TC cu 2 (3) injecţii de insulină.

A. Calcularea dozei necesare

Doza de insulină pe zi necesară în schema de TC la care se trece, se calculează adunând toate dozele de I.R şi I.I repartizate pe o zi în schema BPT.

B. Alegerea tipului de insulină şi repartiţia dozelor

Alegerea tipului de insulină şi repartiţia insulinei între cele 2 injecţii se face în felul următor:

- dimineaţa – 1/3 I.R şi 2/3 I.I;
- seara – 1/2 I.R şi 1/2 I.I.

Aceste calcule teoretice vor fi apoi ajustate în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic şi urinar.

Exemplu: C. Ramona de 8 ani, 25 kg, aflată în perioada de remisiune a necesitat reducerea progresivă a dozelor de I.R, ajungându-se la următorul tratament insulinic:

Ora 7 – 1 ui I.R + 2 ui I.I
Ora 13 – 1 ui I.R
Ora 19 – 1 ui I.R
Ora 23 – 3 ui I.I

Necesarul insulinic pe 24 ore este de 8 ui;
Necesarul insulinic / kg = 0,41 ui;
I.R = 3 ui = 37% din doza de insulină/24 de ore;
I.I = 5 ui = 63% din doza de insulină /24 de ore.

În aceste condiţii, se decide trecerea la TC cu 2 injecţii de insulină, dimineaţa şi seara în amestec propriu, instantaneu:

- doza de insulină pe 24 de ore va rămâne aceeaşi (8 ui);
- repartiţia insulinei pe cele 2 injecţii va respecta proporţia: 2/3 din doza/24 ore dimineaţa – adică 6 ui, şi 1/3 din doza/24 ore – adică 3 ui (prin rotunjire) seara;
- proporţia de I.R şi I.I la cele două injecţii va fi: dimineaţa –1/3 I.R şi 2/3 I.I adică (2 ui I.R + 4 ui I.I); seara – proporţia I.R/I.I = 1/1, adică (1,5ui I.R + 1,5ui I.I) – se poate ajusta la 1 ui I.R + 2 ui I.I.

În final C. Raluca va avea următorul tratament:
Dimineaţa – 2 ui I.R + 4 ui I.I
Seara – 1 ui I.R + 2 ui I.I
Proporţia dintre I.R şi I.I rămâne aceeaşi ca în momentul trecerii pe TC: 37% I.R şi 63% I.I

6.2. Trecerea de la TC la BPT

Situaţiile în care se indică trecerea de la TC la BPT sunt:

- intrarea în perioada de remisiune labilă, sau perioada de stare;
- la pubertate , când echilibrul glicemic se obţine mai greu,
- hiperglicemiile matinale (fenomen "dawn");
- la adolescenţi;
- în orice situaţie în care dorim un echilibru glicemic mai bun şi pe care nu-l putem obţine cu TC.

La trecerea pe o schemă BPT trebuie să fie îndeplinite condiţiile expuse deja, şi pe care le reamintim:

- cunoştinţe corespunzătoare despre boală, insulină, alimentaţie;
- posibilitatea autocontrolului glicemic şi urinar,
- posibilitatea contactului telefonic cu echipa de tratament la orice oră

Practic această trecere se face în felul următor:

- se calculează *doza de insulină necesară /24 ore*, prin adunarea tuturor dozelor

de insulină efectuate în schema TC;

- se calculează doza de I.R care trebuie să reprezinte 60% din doza de insulină pe 24 de ore; şi doza de I.I care reprezintă restul de 40%;
- repartiţia insulinei prandiale (I.R) calculată, se repartizează – 20% dimineaţa, 20% la prânz, şi 20% seara;
- repartiţia insulinei bazale (I.I) se face într-o singură injecţie la ora 23, sau în două injecţii (de preferat): 1/3 din doză la injecţia de dimineaţă, şi 2/3 din doză la ora 23.

Bineînţeles, este numai un calcul teoretic, de pornire, ajustarea dozelor de insulină se va face în funcţie de rezultatele autocontrolului. Adaptarea dozelor de insulină este preferat să se facă profilactic, şi doar în situaţii deosebite compensator.

Exemplu:

R. Maria de 12 ani, are o schemă de TC cu următoarele doze de insulină:

Dimineaţa – 9 ui I.R + 18 ui I.I

Seara – 7 ui I.R + 7 ui I.I

Necesarul insulinic pe 24 de ore este de 9 + 18 + 7 + 7 = 41 ui din care:

I.R = 9 + 7 = 16 ui care reprezintă 39 % din doza de insulină /24 ore

I.I = 18 + 7 = 25 ui care reprezintă 61% din doza de insulină /24 ore

Proporţia I.R/I.I este nefiziologică, echilibrul metabolic este precar, motive pentru care se decide trecerea la schema de tratament BPT.

În această schemă, se păstrează doza de insulină pe 24 de ore (41 ui), din care:

- Insulina prandială (I.R) va fi calculată să reprezinte 60% din doza / 24 de ore, adică 24 ui care vor fi repartizate în mod egal înaintea meselor principale (mic dejun, prânz şi cină) – (adică 24 ui : 3 = 8 ui), care reprezintă 20% din doza zilnică de insulină.
- Insulina bazală (I.I) va reprezenta 40% din doza de insulină/24 de ore, adică 16 ui, care vor putea fi repartizate: a) fie toate la ora 23; b) fie 1/3 din doza de I.I calculată va fi repartizată dimineaţa (aprox. 6 ui) iar celelalte 2/3 la ora 23 (aprox. 10 ui).

În final, se începe BPT după acest calcul teoretic:

- În situaţia a): se începe schema BPT cu injecţia de I.R de la ora 19 (8 ui), continuând cu 16 ui I.I ora 23, ş.a.m.d. B. Raluca va avea următoarea schemă de tratament:
  Ora 7 – 8 ui I.R
  Ora 13 – 8 ui I.R
  Ora 19 – 8 ui I.R (în acest moment se trece la BPT)
  Ora 23 – 16 ui I.I
- În situaţia b); schema BPT se poate începe şi cu injecţia de dimineaţă. Repartiţia dozelor de insulină va fi următoarea:
  Ora 7 – 8 ui I.R + 6 ui I.I
  Ora 13 – 8 ui I.R
  Ora 19 – 8 ui I.R
  Ora 23 – 10 ui I.I

Prin împărţirea I.I în două injecţii, se asigură o insulinemie bazală mai uniformă. În ambele situaţii proporţia de I.R şi I.I este fiziologică.

Dozele vor fi adaptate ulterior în funcţie de rezultatele autocontrolului glicemic şi urinar.

7. Insulinoterapia în debutul diabetului zaharat tip 1

În debut copilul şi adolescentul cu DZ trebuie tratat în spital.

Durata primei internări este determinată de necesitatea educaţiei medicale a pacientului şi familiei şi nu de echilibrarea metabolică ce se realizează în 2-3 zile.

7.1. Diabet zaharat cu manifestări minime

Prezenţa poliuriei şi polidipsiei, alături de o scădere în greutate ridică suspiciunea diagnosticului de diabet. Diagnosticul se confirmă prin prezenţa unei hiperglicemii (200-400mg%), a unei glicozurii (1-5g%) şi de cele mai multe ori a unei cetonurii fără însă prezenţa unei cetoacidoze.

Internarea pacientului în această situaţie este obligatorie.

Se instituie o alimentaţie corespunzătoare stabilită împreună cu copilul, familia şi asistenta dieteticiană; alimentaţia va ţine cont de obiceiurile alimentare ale copilului. Deşi nu există semne clinice de deshidratare, din cauza poliuriei osmotice este necesară asigurarea unui aport hidric suplimentar (ceai, apă minerală).

Insulinoterapia se începe imediat după internare. Schema terapeutică se stabileşte odată cu stabilirea diagnosticului şi începerea alimentaţiei corespunzatoare.

Insulinoterapia în debutul DZ cu manifestări minime poate fi realizată în două variante:

- varianta cu TC;
- varianta cu BPT.

A. Insulinoterapia cu TC în debutul DZ cu cetoză moderată sau absentă

- *injecţia de dimineaţă*- doza de insulină se calculează la 0,5 ui/kg din care IR reprezintă 1/3 din doză iar I.I. 2/3 din doză.

Exemplu: G. Denisa, 10 ani, 26 kg - 13 ui (26 kg x 0,5 ui/kg) din care 4 ui IR şi 8 ui I.I.

- *injecţia de seară* (la 12 ore interval) – doza de insulină se calculează 0,2-0,3 ui/kg din care 1/2 IR şi 1/2 I.I.

Exemplu: Denisa, 10 ani, 26 kg va avea pentru injecţia de seară o doză de 5,2ui, se rotunjeşte la 6 ui din care 3 ui IR şi 3 ui I.I.

Dacă bolnavul se prezintă în cursul dimineţii va face injecţia de dimineaţa urmată la aproximativ 12 ore de injecţia de seară. Între timp se determină glicemia la 2-3 ore şi glicocetonuria la fiecare micţiune. La glicemii peste 200 mg% se fac injecţii suplimentare de IR de 2 ui (1/10 din doza de insulină calculată pentru 24 ore- 13 ui + 6 ui = 19 ui; 19 ui/10 = 2 ui).

B. Insulinoterapia cu BPT în debutul DZ cu cetoză moderată sau absentă

Instituirea din debutul DZ a unei insulinoterapii care să asigure o substituţie cât mai bună (mai fiziologică) a secreţiei de insulină permite o refacere funcţională a celulelor β pancreatice restante şi în acest fel instalarea unei remisiuni mai bune şi de mai lungă durată.

Tratamentul intensiv cu insulină prin normalizarea rapidă a glicemiei, este recunoscut la ora actuală ca factor major ce favorizează remisiunea (Mirouze J. Pinget M.). Din acest motiv este recomandabil introducerea schemei BPT din perioada de debut şi în formele cu cetoză minimă.

Doza de insulină/zi se calculează la 0,7-1 ui/kg în funcţie de starea clinică şi mărimea glicemiei(un indicator indirect al secreţiei reziduale endogene de insulină).

Prima injecţie se efectuează imediat după stabilirea diagnosticului, cu IR sau analog de insulină.

Exemplu: C. Valentin, 5 ani, 20 kg, se internează la ora 11 am, cu stare generală bună, discrete semne de deshidratare, glicemie 300 mg%, glicozurie 5 g%, cetonurie +, valori Astrup normale.

Se calculează necesarul insulinic la 1 ui/kg, deci 20 ui/zi, din care.

- 60% insulina rapidă deci 12 ui, repartizate
  - dimineaţa 20 % = 4 ui
  - prânz 20 % = 4 ui
  - seara (ora 19 pm) 20 % = 4ui
- 40% insulină intermediară deci 8 ui insulină NPH, repartizată
  - dimineaţa 1/3 din doză deci 2 ui
  - seara (ora 23 pm) 2/3 din doză deci aproximativ 6 ui

Fiind ora 11 am se începe tratamentul la ora 12 printr-o injecţie de 4 ui IR, copilul îşi ia prânzul constituit din 450 kcal din care 50% provin din glucide⇒deci 225 kcal corespunzătoare la 56,25 g glucide ⇒ aproximativ 50 g glucide = 5 UG

Necesarul caloric al unui copil de 5 ani, 20 kg este: 1000+100 ori vârsta, deci 1000+100x5=1500 kcal.

Glicemia se efectuează tot la 2 ore, iar glicozuria şi cetonuria la fiecare micţiune.

Se poate suplimenta tratamentul cu IR cu o doză de 1/10 din doza de 24 ore (20/10=2) deci se efectuează 2 ui de IR dacă glicemia se menţine cu valori peste 200 mg%.

În tabelul 9.14. se prezintă un **calcul orientativ teoretic dar care se individualizează** ţinând cont de starea clinică, controlul glicemic, etc.

Se continuă monitorizarea glicemiei, glicozuriei, cetonuriei.

Tabelul 9.14. Planul terapeutic pentru un copii de 5 ani-20 kg în prima zi de internare

Momentul zilei		Dimin. Ora 7	G1 Ora 9	Prânz Ora 13	G2 Ora 15	Cina Ora 19	G3 Ora 21	Ora 23	Total
Alimentaţia	%	20	10	30	10	20	10		100
	Kcal	300	150	450	150	300	150		1500
	Kcal din glucide 50%	150	75	225	75	150	75		750
	g glucide	38%	18,75	56,25	18,75	37,5	18,75		187,5
	UG aprox.	3	2	5	2	3	2		18
Insulina	R	4		4		4			
	I	2						6	
	Supliment				+2 ui R			+ 2 ui R	
Autocontrol	Glicemie			320	250	200	180	300	
	Glicozurie			+3	+2	+2	+1	+1	
	Cetonurie			+1	+1	+1	+1	+1	
Observaţii			Începe tratamentul						

7.2. Debut cu cetoacidoză moderată (pH 7,35-7,31; CO2 total 20-16mmHg; BE-5→ -10 mmol/l)

Dacă diagnosticul de DZ tip 1 s-a stabilit în fază de cetoacidoză moderată în care domină semnele clinice de deshidratare hipertonă se instituie tratamentul cu insulină în perfuzie concomitent cu rehidratarea intravenoasă (vezi tratamentul cetoacidozei diabetice). Alegerea acestei variante terapeutice determină o echilibrare metabolică mai rapidă, o refacere β pancreatică mai bună cu o remisiune ce se instalează mai rapid şi de mai lungă durată.

Mirouze utilizând perfuzia de insulină, iv, timp de 2-3 zile în tratamentul DZ în debut, pentru normalizarea rapidă a glicemiei, obţine remisiuni de 6 ori mai frecvente decât prin T.C. Pinget raportează aceleaşi rezultate favorabile în obţinerea remisiunii la adolescenţii şi adulţii tineri folosind pompa de insulină. Tanae şi colaboratorii (Fig.6.27.) studiind evoluţia a 65 de copii şi adolescenţi trataţi în perioada de debut cu ajutorul pompei de insulină timp de 4-5 zile, comparativ cu aceea a 37 de pacienţi trataţi cu insulină după schema convenţională constată creşterea numărului de pacienţi ce intră într-o remisiune mai lungă (Tabelul 9.15.) o creştere a excreţiei peptidului C în cursul remisiunii la pacienţii trataţi cu pompa de insulină.

Tabelul 9.15. Datele comparative ale pacienţilor trataţi în debutul DZ prin tratament intensiv cu insulină (pompă) şi prin tratament convenţional (după Pinget)

	Lot	Remisiune	Durata remisiunii (luni)
Pompă de insulină	65	84,2%	14,6±10,6
TC	37	40,5%	6,8±4,7

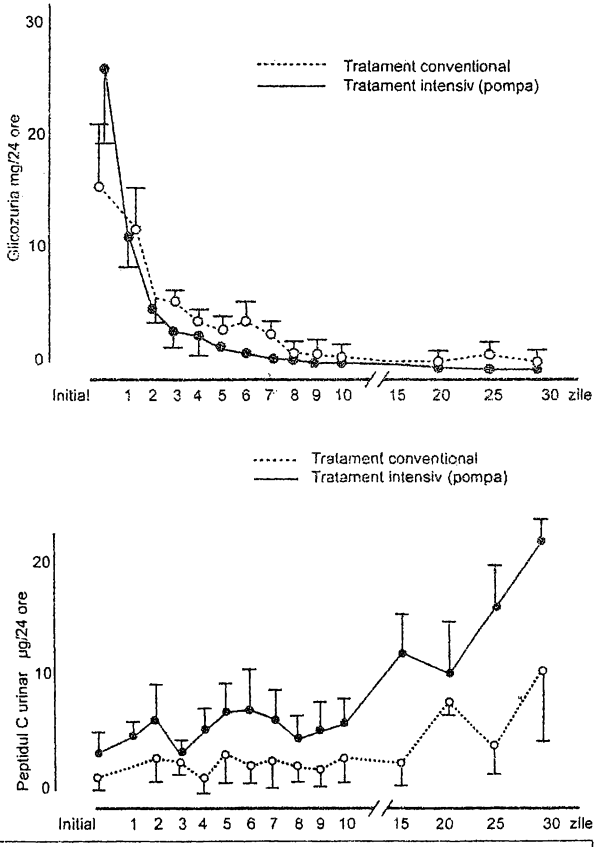


Figura 9.27. Efectul comparativ al tratamentului insulinic convenţional şi al tratamentului intensiv cu pompa de insulina asupra glicozuriei (sus) şi peptidului C urinar (jos)

Copilul nefiind precomatos cu o toleranţă digestivă relativ bună, pe lângă insulinoterapia continuă iv şi reechilibrarea hidroelectrolitică iv, se poate alimenta concomitent. În funcţie de conţinutul în glucide al alimentelor pe care doreşte să le mănânce se suplimentează doza de insulină prin administrarea s.c. de IR (prandial insulină).

Injecţia se face cu 15-30 minute înainte de alimentaţie.

Doza depinde de cantitatea de glucide; pentru 1UG se administrează 1,5-2ui de

insulină în funcţie de momentul zilei (vezi variaţiile circadiene ale necesarului insulinic).

Dacă, copilul este mic, dacă apetitul este capricios, în loc de IR se poate administra analog de insulină care are avantajul că poate fi administrat după ce copilul a mâncat. În acest fel calculul ingestiei de glucide este mai corect (mai uşor); doza de analog de insulină (Humalog) se calculează la fel ca pentru IR (1,5-2ui pentru 1UG).

7.3. Debut cu cetoacidoză

În cetoacidoză (avansată sau severă) pacientul este precomatos cel mai ades, starea comatoasă se instalează tardiv.

În această situaţie există un deficit insulinic sever ce a determinat hiperglicemia, cetoza şi acidoza.

Tratamentul ridică numeroase probleme, detaliate în capitolul XI.

8. Insulinoterapia în faza de remisiune

Majoritatea copiilor (90%) după începerea insulinoterapiei, în 2-3 săptămâni intră treptat în faza de remisiune temporară parţială. Necesarul de insulină scade treptat fiind necesare uneori doze foarte mici de insulină (sub 0,2-0,1 ui/kg/zi), cu un control metabolic foarte bun (glicozurie, glicemii < 120 mg%, HbA1c < 7,4%).

În cazuri rare (sub 1%) echilibrul metabolic poate fi menţinut fără substituţie exogenă de insulină- situaţia remisiunii totale. Deşi glicemia bazală şi postprandială este normală la aceşti pacienţi, efectuarea TTGO arată un metabolism glucidic anormal.

Părinţii în această situaţie sunt optimişti, sperând într-o vindecare a diabetului şi cerând să fie întrerupt tratamentul cu insulină. Rolul medicului este de a convinge pacientul şi aparţinătorii asupra necesităţii menţinerii unei doze cât mai mici de insulină.

În favoarea menţinerii insulinoterapiei chiar în doze foarte mici pledează următoarele considerente:

- S-a constatat că dacă se întrerupe tratamentul cu insulină, în momentul reapariţiei simptomatologiei clinice şi/sau biochimice necesarul de insulină pentru obţinerea echilibrului metabolic este mult mai mare, remisiunea parţială ce se poate instala este mai scurtă decât dacă se menţine un tratament insulinic continuu.
- Prin întreruperea insulinei şi apoi reluarea administrării ei se produce o stimulare mult mai mare a producţiei de anticorpi antiinsulinici, decât dacă se menţine administrarea continuă a acesteia în doze foarte mici.
- Există atât studii clinice cât şi experimentale care dovedesc că prin menţinerea unei substituţii insulinice se protejează mult mai bine secreţia reziduală a pancreasului exogen şi deci remisiunea va fi în acest fel de mai lungă durată. La ora actuală există în curs studii de prevenţie primară a DZ la rudele

pacienţilor diabetici la care s-a dovedit prezenţa anticorpilor antiinsulinici, anticorpilor anticelule pancreatice şi care au un răspuns insulinic deficitar la TTG iv. La aceşti pacienţi se începe tratamentul cu insulină în doze mici cu scopul de a întârzia sau chiar de a evita declanşarea clinică a DZ. Insulina exogenă are un rol protector asupra celulelor β pancreatice încă funcţionale pe care le protejează faţă de mecanismul autoimun (vezi capitolul Prevenţia DZ).

- Pentru menţinerea unei insulinoterapii substitutive chiar în doze mici pledează şi considerente psihologice. Reluarea administrării insulinei după întreruperea ei determină o adevărată traumă psihologică copilului şi familiei, după ce aceştia au sperat într-o vindecare.

În concluzie considerăm că menţinerea insulinoterapiei în doze foarte mici chiar în perioada de remisiune totală este atitudinea terapeutică cea mai logică şi care va permite păstrarea pentru o mai lungă durată a rezervei funcţionale β pancreatice.

În perioada de instalare a remisiunii există riscul apariţiei hipoglicemiilor severe în cazul în care pacientul nu este bine educat, nu-şi face autocontrolul glicemic şi nu-şi scade progresiv dozele de insulină printr-o adaptare profilactică.

Doza de insulină exogenă necesară este invers proporţională cu valoarea bazală sau stimulată a peptidului C.

Deşi uneori există o secreţie endogenă de insulină importantă în situaţii de stres, catecolaminele inhibă capacitatea secretorie a celulelor β pancreatice explicând astfel de ce secreţia endogenă restantă nu împiedică evoluţia spre CAD.

La copiii mici dar şi la şcolarii prepuberi necesarul de insulină/zi în perioada de remisiune este uneori aşa de mic, încât repartizarea dozei în substituţie bazală şi prandială cu efectuarea a 4 injecţii de insulină este imposibilă şi inutilă.

Principiul substituţiei insulinice în perioada de remisiune cu necesar insulinic foarte mic (0,1-0,2 ui/kc) este:

- substituţia bazală prin administrarea a 2 injecţii de I.I. (rar o singură injecţie);
- substituţia prandială este asigurată de secreţia endogenă de insulină a celulelor β pancreatice încă funcţionale.

În această situaţie raportul dintre insulina prandială şi insulina bazală este de 0/100%.

În Fig. 9.22. se poate remarca cum în timp, necesarul de insulină exogenă creşte pe măsură ce se reduce funcţia reziduală a celulelor β pancreatice.

În faza de remisiune parţială temporară substituţia insulinică necesară este mai mică de 50% din necesarul zilnic de insulină (necesar insulinic sub 0,5 ui/kg/zi), în perioada de trecere spre perioada de stare, substituţia insulinică creşte progresiv de la 50% la 100% (necesar insulinic 0,5-0,8 ui/kg/zi) ca în final în perioada de stare insulina de substituţie să reprezinte 100% din necesarul zilnic (1 ui/kg/zi)

Repartiţia procentuală dintre insulina prandială (IR) şi bazală (I.I.) creşte progresiv în cursul acestei evoluţii naturale a diabetului în favoarea IR.

Pe măsură ce se reduce secreţia endogenă de insulină se creşte proporţia de IR

prandială de substituţie de la 0% la 60-65%.

Proporţia de I.I. cu rol de substituţie bazală se reduce progresiv de la 100% la 35-40%.

Practic în această perioadă în care creşte necesarul prandial de insulină se trece într-o primă etapă la un tratament convenţional cu 2 injecţii de insulină în amestec propriu (IR+I.I.) dimineaţa şi seara, iar într-o etapă ulterioară când necesarul insulinic depăşeşte 0,5 ui/kg se recomandă BPT cu 4 injecţii de insulină.

Momentul în care se decide trecerea de la TC la BPT este:

- fie o hiperglicemie repetată la ora prânzului, ce ar necesita introducerea unei injecţii suplimentare cu IR la prânz
- fie o hiperglicemie matinală persistentă ce impune înlocuirea injecţiei de la ora 19 cu amestec propriu (IR+I.I.) cu 2 injecţii, o injecţie la ora 19 cu IR şi o injecţie la ora 23 cu I.I.

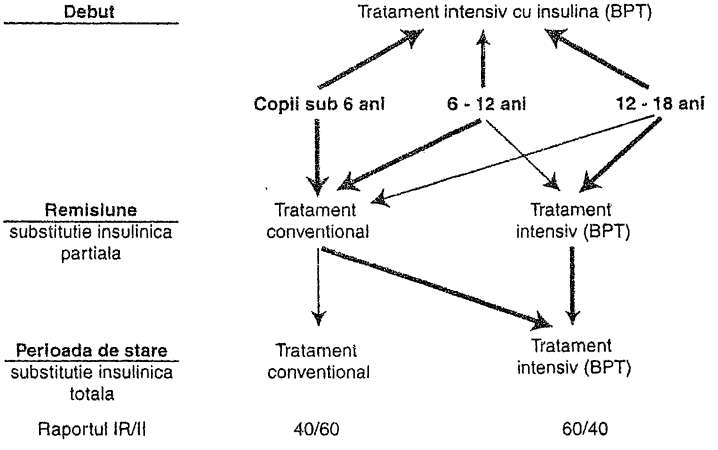


Fig. 9.28. Schemele de tratament de substituţie insulinică recomandate în funcţie de vârsta copilului şi de perioada evolutivă a diabetului.

În perioada pubertară şi în adolescenţă este de preferat să se mentină tratamentul intensiv cu insulină (BPT) şi în perioada de remisiune. Uneori din motive psihosociale sau din cauza unor deficienţe intelectuale se recurge la un TC.

Important pentru alegerea schemei de tratament în perioada de remisiune este:

- obţinerea unui echilibru glicemic bun (nu contează numărul de injecţii ci rezultatul lor);
- acceptarea din partea pacientului şi a familiei a schemei pe care medicul o consideră cea mai adaptată situaţiei individuale (asigură complianţă şi implicarea la tratament);
- nivelul sociointelectual al pacientului, al familiei pentru a-şi însuşi noţiunile de educaţie specifică;
- posibilitatea de a asigura necesarul minim de teste pentru autocontrolul glicemic şi urinar.

9. Insulinoterapia în cazul în care bolnavul trebuie să rămână "a jeun"

În situaţia în care pacientul cu DZ tip 1 trebuie să efectueze unele investigaţii care presupun rămânerea "a jeun"- neefectuarea injecţiei de insulină de dimineaţă pentru că nu poate lua micul dejun va determina o hiperglicemie. Hiperglicemia poate modifica prin ea însăşi rezultatele unor investigaţii sau poate determina o perturbare a echilibrului glicemic cu repercusiuni de-a lungul întregii zile. Astfel de situaţii pot fi în cazul în care bolnavul trebuie să efectueze clearance-ul creatininei, urografie i. v., tubaj gastro-duodenal, gastroscopie etc.

Pentru a face profilaxia hiperglicemiei în aceste situaţii se administrează 1/3 din doza totală de insulină ce ar trebui efectuată dimineaţa sub forma insulinei intermediare.

Exemplu: Dimineaţa pacientul ar trebui să primească: 11ui IR+4ui I.I., el îşi va injecta doar 5ui I.I. (11+4=15, împărţit la 3=5).

În momentul în care se termină investigaţia pentru care a trebuit să rămână "a jeun" se injectează doar 1/2 din doza celor două insuline pe care trebuia să le primească dimineaţa, după care îşi ia micul dejun.

Exemplul de mai sus: se administrează 6ui IR+2ui I.I. (11împărţit la 2=5,5, deci 6 ui IR, 4 împărţit la 2=2 ui I.I.).

10. Aspecte particulare ale acţiunii insulinei

Ritmul circadian al sensibilităţii la insulină şi al necesarului de insulină

Hormonii care intervin în mecanismul de menţinere al glicemiei la valori normale, au un ritm de secreţie variabil pe parcursul celor 24 de ore, denumit ritm circadian. Acest ritm, interesează atât secreţia de insulină cât şi hormonii contrareglatori: adrenalina, noradrenalina, glucagonul, şi hormonii corticoizi.

Hormonul de creştere are o cronobiologie secretantă dependentă de ritmul de somn, valoarea maximă a acestuia fiind atinsă spre dimineaţă.

Sensibilitatea la hormonii ce intervin în glicoreglarea celulelor ţintă, prezintă şi ea un ritm circadian. Celulele ţintă pentru insulină sunt reprezentate de celula hepatică, musculară, şi adipocit. Ca urmare a acestor două fenomene: - cronobiologia secreţiei hormonale şi sensibilitatea celulelor ţintă, apare în final o variaţie circadiană a glicemiei şi a aminoacidemiei.

Glicemia şi aminoacidemia, depind în acelaşi timp de gluconeogeneza hepatică - factorul endogen, dar şi de aportul alimentar – factorul exogen.

La persoanele sănătoase, reglarea glicemiei la valori între 80 – 120 mg%, se realizează prin intervenţia celor doi factori – endogen şi exogen.

Secreţia de insulină endogenă, se adaptează permanent ritmului circadian de secreţie a hormonilor de contrareglare şi aportului exogen. Acest ritm de secreţie, precum şi sensibilitatea celulelor ţintă la insulină, prezintă variaţii individuale şi chiar variaţii de la o zi la alta la acelaşi individ.

La bolnavii cu DZ tip 1, insulina nu se mai poate adapta pentru echilibrarea acestor factori. Din aceste motive, în mod empiric, prin tatonare, se determină sensibilitatea la insulină, necesarul insulinic, la fiecare pacient cu DZ tip 1.

În insulinoterapie, trebuie să se ţină cont de sensibilitatea şi necesarul insulinic, variabile pe parcursul unei zile (Fig. 9.29.)

Dimineaţa, între ora 4 – 9, există un necesar insulinic crescut, datorită unei secreţii mai mari de hormoni antagonişti ai insulinei, precum şi a hormonului de creştere. În cazul în care necesarul crescut de insulină nu este asigurat, apare fenomenul "dawn", care se traduce printr-o hiperglicemie matinală.

Necesarul crescut de insulină în primele ore ale dimineţi, poate fi asigurat la bolnavul cu diabet prin administrarea unei I.I seara, înainte de culcare (ora 23), fie (în cazul tratamentului intensiv cu pompa de insulină) aceasta se programează în aşa fel încât să injecteze o cantitate mai mare de insulină după ora 4 dimineaţa.

Pe de altă parte, pentru corectarea acestor hiperglicemii matinale secundare hipersecreţiei hormonilor de contrareglare şi scăderii sensibilităţii la insulină a celulelor periferice, doza prandială necesară la micul dejun va fi mai mare decât cea necesară la prânz, pentru aceeaşi cantitate de glucide (10 g glucide dimineaţa necesită 2 ui de insulină pentru metabolizare).

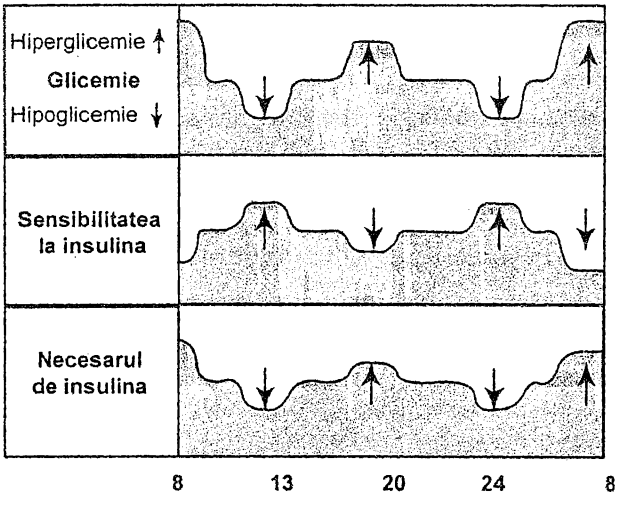


Fig. 9.29. Variabilitatea circadiană a sensibilităţii şi a necesarului insulinic

La prânz, (orele 11 – 14) *necesarul insulinic scade datorită unei sensibilităţi crescute la insulină a celulelor ţintă, reducerii hormonilor contrareglatori şi a hormonului de creştere.* Ca urmare, apare un risc crescut de hipoglicemie, accentuat de I.I injectată dimineaţa şi care are acţiune maximă tocmai în această perioadă a

zilei. Insulină rapidă de dimineață mai acționează și ea la ora 11 – 12. Din aceste motive, doza de insulină rapidă dinaintea mesei de prânz, trebuie să fie mai mică decât cea de dimineață, pentru o cantitate echivalentă de glucide (1 UG, necesită aproximativ 1,5 ui insulină).

Între orele 17 – 19, apare din nou o creștere a necesarului insulinic, acest fenomen a fost dovedit și la nediabetici (reducerea toleranței la glucoză), și se explică prin creșterea AGL. Urmarea acestei neadaptări în creșterea necesarului de insulină, se recunoaște prin hiperglicemia din timpul după amiezei (fenomenul Dusk).

Necesarul crescut de insulină de la orele târzii ale după amiezei, nu este acoperit prin administrarea de I.I. de dimineață, pentru că acțiunea ei practic s-a terminat. În aceste cazuri, când există hiperglicemii în partea a doua a zilei, este necesară asocierea la prânz la I.R și a I.I.

Doza de I.R pentru seară este mai mică decât cea pentru micul dejun dar mai mare decât cea pentru prânz (1 UG necesită 1,5 – 2 ui insulină)

După miezul nopții (ora 24 – 2), *există o a doua perioadă de necesar insulinic scăzut.* Dacă la ora 18 – 19, înainte de cină a fost administrată I.I, maximul ei de acțiune se manifestă exact în acest interval, crescând riscul hipoglicemiilor nocturne. Din acest motiv, administrarea de I.I împreună cu I.R seara (ora 19), nu este cea mai bună opțiune, deoarece are vârful de acțiune între orele 24 – 2 noaptea, iar pe de altă parte, nu acoperă necesarul mare de insulină din primele ore ale dimineții (acțiune minimă între orele 4 – 9).

Pe aceste considerente, este recomandabil ca I.I de seară, să se administreze cât mai târziu, înainte de culcare (ora 23).

Insulina Semilentă MC Novo Nordisk, pentru că se absoarbe mai lent, are maximul acțiunii mai întârziat, acoperă mai bine necesarul insulinic bazal din timpul nopții.

În cazul unui pacient aflat în perioada de stare a diabetului (fără secreție endogenă de insulină), tratamentul convențional cu 2 injecții în amestec (I.R +I.I), nu poate corecta aceste variații circadiene ale necesarului insulinic. Insulina intermediară în această schemă, are o acțiune maximă în perioadele de necesar insulinic mic (la prânz și la miezul nopții), și o acțiune redusă în perioadele de insulinorezistență, cu necesar insulinic mare (seara înainte de cină și dimineața devreme - orele 4 – 9). Cu ajutorul insulinoterapiei intensive (BPT), se poate acoperi cel mai bine ritmul circadian al acțiunii insulinei și al necesarului insulinic, prin variațiile diferențiate ale I.I (care acoperă necesarul bazal) și al I.R (care asigură necesarul prandial).

11. Fenomenul "dawn" și fenomenul Somogy

Hiperglicemia matinală a fost recunoscută la pacienții cu DZ tip 1 încă din 1920, iar patogenia ei a fost mult studiată în ultimii ani.

În 1930, Somogy interpretează această hiperglicemie matinală ca o consecință a hipersecreției de hormoni contrareglatori secundară unei hipoglicemii nocturne. De atunci, această hiperglicemie post hipoglicemie, este cunoscută ca fenomen Somogy.

Diabetologii acceptă fenomenul Somogy pentru a explica hiperglicemia matinală precum și hiperglicemiile din cursul zilei aparent inexplicabile. Urmarea terapeutică

a acestui mecanism fiziopatologic a fost reducerea dozelor de insulină pentru a face profilaxia hipoglicemiilor asimptomatice. Deseori însă, s-au constatat hiperglicemii şi mai importante în urma acestei atitudini terapeutice, motiv pentru care a fost recomandată creşterea dozelor de insulină în cazurile în care hipoglicemia nu putea fi demonstrată drept cauză a hiperglicemiei.

De-a lungul anilor, fenomenul Somogy a fost utilizat mult prea frecvent pentru a explica hiperglicemia matinală. Hiperglicemia reacţională la hipoglicemie, apare de fapt foarte rar la pacienţii cu DZ tip 1, pentru că la ei contrareglarea glicemică este perturbată.

La persoanele sănătoase, în cazul în care glicemia scade , prima reacţie în cadrul procesului de contrareglare este scăderea secreţiei de insulină, pentru a favoriza producţia hepatică de glucoză (neoglucogeneza). Ori tocmai această reacţie importantă, nu se poate realiza la bolnavul cu diabet la care insulinemia nu mai poate fi reglată (odată injectată, insulina continuă să acţioneze).

În aceste situaţii, s-a căutat o altă explicaţie pentru hiperglicemia matinală a copilului dar mai ales a adolescenţilor. Explicaţia a putut fi găsită după introducerea pancreasului artificial în cercetarea DZ. Măsurarea continuă a glicemiilor, a permis evidenţierea creşterii progresive a acesteia în primele ore ale dimineţii, cu producerea concomitentă a unei insulinorezistenţe.

Această insulinorezistenţă pasageră care are ca urmare hiperglicemia matinală a fost denumită de Schmidt şi colab. (1981) , fenomen "dawn" (fenomenul de "zori de zi").

Cercetări ulterioare, au găsit drept cauză a acestei insulinorezistenţe pasagere , secreţia crescută de hormon de creştere (Campbell şi colab. 1985). Alţi hormoni antiinsulinici (glucagon, cortizol), nu par să fie implicaţi în fenomenul "dawn".

Hormonul de creştere scade sensibilitatea la insulină, şi stimulează producţia hepatică de glucoză.

Secreţia crescută de hormon de creştere la pubertate (Martha şi colab. 1989), explică necesarul insulinic crescut în această perioadă (1,2 – 1,5 ui/kg/zi), şi de ce echilibrul glicemic este mult mai greu de obţinut.

Secreţia hormonului de creştere determină fenomenul "dawn" şi influenţează insulinoterapia la copii şi adolescenţi. La adulţi, fenomenul "dawn" are o importanţă practică mai redusă.

Determinarea cauzei hiperglicemiei matinale - o hipoglicemie nocturnă (fenomen Somogy) sau o insulinorezistenţă pasageră determinată de secreţia crescută de hormon de creştere (fenomenul dawn) - are o mare importanţă practică pentru stabilirea substituţiei bazale de la ora 23 şi se face prin determinarea glicemiei la ora 3 a.m.:

- *glicemie normală* - cauza hiperglicemiei matinale este "fenomenul dawn";
- *hipoglicemie* - cauza hiperglicemiei matinale este fenomenul "Somogy".

Cauza hiperglicemiei matinale la copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1, este de obicei urmarea unei insulinorezistenţe pasagere în primele ore ale dimineţii, determinată de creşterea secreţiei hormonului de creştere (fenomenul dawn).

Hiperglicemia post hipoglicemie (fenomenul Somogy), este extrem de rară.

O hipoglicemie nocturnă (< 50 mg% la ora 3), determină o glicemie matinală < 80 mg%.

O hiperglicemie matinală (> 250 mg%), necesită o creştere a dozei insulinei bazale de seară, iar o glicemie matinală < 100 mg%, o reducere a ei (Holl RW, Heinze E.- 1992).

Producerea fenomenului "dawn", nu poate fi prevăzută.

În timpul perioadei de creştere, la copii şi adolescenţi, pe lângă ritmul circadian al secreţiei hormonului de creştere, se produce şi o creştere pulsatilă imprevizibilă a acestuia de 3 – 4 ori pe săptămână, tot în primele ore ale dimineţii.

Modificările sensibilităţii la insulină se datorează mai ales variaţiilor amplitudinii acestor pulsaţii şi numai într-o măsură mai mică schimbărilor secreţiei bazale ale hormonului de creştere.

12. Reacţii adverse şi complicaţii ale insulinoterapiei

12.1. Alergia la insulină. Reacţiile cutanate de hipersensibilitate la locul de injectare a insulinei pot apărea din cauza insulinei, dar şi a substanţelor utilizate pentru întârzierea acţiunii acesteia (clorură de zinc, acetat de zinc, protamin sulfat), a substanţelor conservante (crezol, fenol) sau a soluţiilor utilizate pentru dezinfecţia tegumentară.

Alergia la insulină a devenit rară prin utilizarea preparatelor purificate de insulină (monocomponente MC) sau a insulinei de tip uman (HM).

Reacţiile alergice pot fi de tip I (imediat), mediate prin IgE şi de tip IV (întârziat) mediate celular.

Reacţia locală de tip I (imediat) apare la 30 minute-2 ore de la injecţie, ca o reacţie maculo-papulo-eritematoasă. Excepţional, reacţiile pot fi severe: fenomen ARTHUS (necroze) sau şoc anafilactic. Aceste reacţii debutează după ani de zile de la începerea insulinoterapiei.

Reacţiile locale de tip IV (întârziat) apar la 24-36 de ore de la administrarea insulinei la locul de injecţie, sub forma unei leziuni maculo-papulo-eritematoase, pruriginoase şi persistă 4-5 zile. Aceste reacţii debutează la 1-2 săptămâni de la începerea insulinoterapiei. În mod excepţional, pot exista manifestări de tipul urticariei generalizate, edem Quincke, şoc anafilactic.

Testarea intradermică, cu diferite preparate de insulină, se recomandă doar după înlăturarea oricărei alte cauze de alergie.

Practic, nu există alergie la toate preparatele de insulină, aşa încât se poate continua tratamentul cu un alt preparat, fără a fi necesară o desensibilizare.

12.2. Abcesele la locul injecţiei sunt extrem de rare în practică. Atunci când apar sunt cauzate de nerespectarea condiţiilor de asepsie şi sunt favorizate de scăderea capacităţii de apărare a organismului în dezechilibrul metabolic de lungă durată şi de spitalizarea prelungită pentru o altă afecţiune (prin flora caracteristică de spital).

Profilaxia acestora se realizează printr-o igienă corporală riguroasă nefiind

necesară în acest caz dezinfecţia cu alcool înaintea injecţiei cu insulină (la domiciliu).

12.3. Edemele postinsulinice (mai frecvente la nivelul membrelor inferioare, rar generalizate) se înregistrează în cazuri rare după începerea insulinoterapiei.

Ele se instalează în prima săptămână după tratament şi dispar spontan după câteva luni.

Mecanismul lor este incomplet cunoscut. Retenţia de sodiu şi apă se pare că se produce printr-un mecanism mediat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, mecanism stimulat de insulinoterapie.

Fenomenul este tranzitor, rareori necesitând un tratament episodic cu diuretice.

Este importantă cunoaşterea posibilităţii apariţiei acestor edeme după debutul insulinoterapiei pentru a linişti pacientul.

12.4. Rezistenţa la insulină. Prezenţa *anticorpilor circulanţi antiinsulinici* poate determina nu numai reacţii alergice de tip I, dar şi apariţia unei insulinorezistenţe. *Când necesarul de insulină depăşeşte 2,5 UI/Kgc/zi, se poate lua în considerare insulinorezistenţa.*

În această situaţie este necesară dozarea anticorpilor antiinsulinici.

În afara anticorpilor circulanţi, cauzele mai frecvente ale insulinorezistenţei sunt următoarele:

- hipersecreţia de hormoni hiperglicemianţi;
- nerespectarea recomandărilor alimentare;
- hiperlipoproteinemia;
- infecţiile acute sau cronice;
- reducerea receptorilor insulinici (obezitate).

Tratamentul cazurilor de insulinorezistenţă (extrem de rare la copil) se face cu perfuzii cu doze mari de IR (după efectuarea de teste intradermice pentru preparatul utilizat) sau cu corticoterapie pe cale orală (Prednison, Prednisolon) în doză de 1-2 mg/Kgc/zi, administrată timp de câteva săptămâni.

12.5. Lipodistrofia. La locurile de injecţie apar modificări ale ţesutului celular subcutanat în sensul atrofierii (lipoatrofie) sau hipertrofierii acestuia (lipohipertrofie).

Nu se cunoaşte etiologia lipodistrofiilor, dar se presupune că ar fi urmarea unor reacţii alergice de tip întârziat.

Leziunile lipoatrofice sunt determinate de utilizarea insulinelor animale, nepurificate. Mecanismul este legat de o reacţie imună locală demonstrată prin prezenţa în regiunea afectată a depozitelor de IgA şi C3 şi a unor concentraţii crescute de anticorpi antiinsulinici.

Modificările hipertrofice sunt consemnate în cursul *tratamentului cu insuline monocomponent şi umane* şi par a fi mediate de factorul de necroză tumorală (TNF alfa) eliberat de monocite.

Studiile recente ale lui L. Salz de Ibbora au enunţat trei factori principali ce contribuie la dezvoltarea lipohipertrofiilor postinjecţionale:

- *sexul* - frecvenţa mai mare fiind observată la femei
- *diabetul zaharat*
- *indicele de masă corporală* (IMC) crescut

Aceştia sugerează că grosimea ţesutului adipos influenţează dezvoltarea lipohipertrofiilor.

Frecvenţa lipohipertrofiilor, în funcţie de locurile de injecţie, este următoarea (în ordine descrescătoare):

- regiunea deltoidiană
- regiunea fesieră
- regiunea abdominală
- regiunea coapsei

Tratamentul formelor lipoatrofice se efectuează prin injectarea insulinei umane în jurul leziunilor.

Lipohipertrofia poate fi prevenită doar prin *respectarea distanţei de 1,5-2 cm între două injecţii succesive.* Studii recente au remarcat că nu este indicată rotaţia locurilor de injecţie recomandându-se aceeaşi zonă a corpului, schimbând doar locul injecţiei.

Utilizarea locală de dexametazonă ar fi utilă în ameliorarea lipohipertrofiilor, explicaţia fiind inhibarea de către aceasta a producerii de TNF alfa (component al clasei citokinelor).

Alergia la insulină este extrem de rară.
Edemele postinsulinice-instalate la începutul tratamentului-sunt tranzitorii.
Insulinorezistenţa (rară la copil) necesită determinarea anticorpilor antiinsulinici.
Lipohipertrofia se previne prin respectarea distanţei de 1,5-2cm între două injecţii succesive.

Bibliografie

***American Diabetes Association Clinical practice recommendations. Diabetes Care 1996,19 (Suppl.1): 8-15.

***American Diabetes Association Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care1996, 19 (Supplement 1): 8-15.

***American Diabetes Association. Clinical practice and recommendations 1996. Diabetes Care1996, 19 (Supplement 1):1-118 .

***Consensus Guidelines for the management of insulindependent (type I) diabetes IDDM in childhood and adolescence. ISPAD 1995.

***DCCT Research Group. Weight associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. Diabetes Care 1988,11, 567-573.

***Diabetes Control and Complications Trial Research Group Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr.1994, 125:177-188.

***Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect on intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term

complications in adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes control and Complications Trial. J Pediatr1994, 125:177-188.

***European IDDM Policy Group Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes. Meicom Europe BV1993, Bussum, The Netherlands.

***European IDDM Policy Group. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes. Medicom Europe 1993,BV, Bussum, The Netherlands.

***International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence. Freud Publishing House1995,London Tel Aviv.

***The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long – term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med1993, 329:977-986.

***The Diabetes Control and Complications Trial Researsch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993,329:977-986.

Akerblom Hk Definition of remission in insulindependent, juvenile –onset diabetes mellitus (JDDM). Acta Paediatr Belg1980, 33:66.

Amiel Sa şi colab. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. N. Engl J Med1986, 315, 215-219.

Anderson Jh, Brunelle Rl, Koivisto Va, Pfutzner A, Trautmann Me, Vignati L, Di Marchi R.- Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment, Diabetes 1997, 46, 265-270.

Basdevant A, Lebarzic M, Pouillon M, Guy-Grand B. Le diabete de l'adolescent. Le point de vue du diabetologue d'adultes. Presse Med. 1985,14:13-15.

Beaufrere B, Beylot M, Metz C, Ruitton A, Francois R, Riou J.P, Mornex R.- Dawn phenomen in Type 1 (insulin-dependent) diabetic adolescents: influence of noctural growth hormone secretion, Diabetologia, 1988, 31, pg. 607-611.

Beck-Nielsen H, Nilsen Oh, Pedersen O. şi colab. Insulin action and insulin secretion in identical twins with MODY. Evidence for defects in both insulin action and secretion. Diabetes 1988,37, 730-735.

Bell Gi. Şi colab. Gene for non-insulin dependent diabetes mellitus (maturity onset diabetes of the Young subtype) is linked to DNA polymorphism on chromosome 20q. proc Natt Acad Sci1991, 88, 1484-1488.

Berger M, Cuppers Hj, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorbtion kinetics and biologic effects aof subcutaneoulsy injected insulin preparation. Diabetes Care1982, 5:77-91.

Berger M, Cuppers Hj, Hegner H, Jorgens V,Berchtold P. Absorption kinetics and biological effects of subcutaneously injected insulin preparation. Diabetes

Medicine1989, 6: 239-244 .

Berson SA,Quantitative aspects. reaction between insulin and insulin-binding antibody. J Clin Invest 19961959,39.

Bolli GB, De Cosmo S et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. Diabetes Care 1984,33:1150-1153.

Bolli GB, Gottesman IS, Campbell PJ, Haymond MW, Cryer PE, Gerich J.E.- Glucose counterregulation and waning of insulin in the Somogy phenomen (posthypoglicemic hyperglycemia), The New England Journal of Medicine, 1984, 311, pg. 1214-1219.

Bougneres Pf, Landais P, Mairesse Am, Jais Jp, Jos J, Peyraud J, Wieliczko Mc, Chavoix P, Garandeau P, Asensi D, Ythier H, Burger W, Weber B, Ender I, Hartmann R. Therapie des Diabetes mellitus im Kindes – und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 1991,139: 62-68.

Bougneres Pf, Landier F, Lemmel C, Mensire A, Chaussain JL. Insulin pump therapy in young children with type I diabetes. J Pediatr. 1984 ,105, 212-217.

Boyle PJ, Avogaro A, Smith L, Shah SD, Cryer PE, Santiago JV.- Absence of the dawn phenomenon and abnormal lipolysis in Type 1 growth hormone deficiency, Diabetologia1992, 35, pg.372-379.

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Publ,1987 in Chicago-London .

Bruck E, MacGillivray MH, Post-hypoglycemic hyperglycemia in diabetic children. J Pediatr1974, 84:672.

Burge Mr, Castillo Kr, Shade D S.- Meal composition is a determinant of lis-pro-indiced hypoglycemia in IDDM, Diabetes Care 1997, 20, 2, 152-155.

Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med19E. HE85, 312:1473.

Court S, Lamb B, Yalow Rs, Berson SA Childhood and adolescent diabetes Ed. Villey Chichester, N. Y, 1997. reaction between insulin and insulin-binding antibody. J Clin Invest 1959,39:1996. Quantitative aspects of the

Czernichow P.Dorchy H.,"Traitement et insulinoterapie " in Diabetologie Pediatrique 1989 ,Doin Editeurs ,Pag.445-496

Dorchy H, Duchateau J, Bosson D, D'Hooge D. Transfer from purified porcine insulins to semisynthetic human insulins decreases insulin antibodies and circulating immune complexes in diabetic children and adolescents. A two-year follow-up. Dibete Metab. 1989,15:107-110.

Drash AL. The child, the adolescent and the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care1993, 16:1515-1516.

Drash Al. The child, the adolescent, and the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993,16:1515-1516.

Francis AJ, Hanning I, Albert KGMM. The influence of antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins. Diabetologia 1985,28:330-334.

Galloway JA, Root MA, Rathmacher Rp, Carmichael Rh. A comparison of acid regular and Neutral regular Insulin. Diabetes1973, 22:471-479 .

Hâncu N, Veresiu I.A. Diabetul zaharat Nutriţia Bolile metabolice, Ed. National 1999.

Heinemann L, Heise T, Wahl LC, Trautmann ME, Ampudia J, Starke A A R- Prandial glycemia after a carbohydrate-rich meal in type 1 diabetic patients: using the rapid acting analogue human insulin, Diabetes Medicine, 1996, 13, 625-629.

Hildebrandt P, Sestoft L, Nielsen Sl. The absorption of subcutaneously injected short-acting soluble insulin: influence of injection technique and concentration. Diabetes Care 1983,6:459-462.

HOLL RW, Dawn-oder Somogyi-Phãnomen? Hohe morgendliche Nuchternblutzucker-werte bei jugendlichen Typ-I-Diabetikern. Dtsch Med Wschr 1992,117:1503-1507.

Holl Rw, Lang G, Grabert M, Teller W, Heinze E. Spatkomplikationen bei Diabetes mellitus-Beginnt die Pravention schon in der Kindheit? Monatsschr Kinderheilkd 1995,143 (Suppl):12-25.

Holleman F, Van Den Brand Jjg, Hoven Rra, Van Der Linden Jm, Van Der Tweel I, Hoekstra Jbl, Erkelens Dw- Comparison of Lys^{B28}-Pro^{B29}-human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia, Diabetes Care 1996, 19, 12, 1426-1429.

Houtzargers CMGJ, Berntzen PA, Stap H Van Der, Heine RJ, Veen EA van der, Absorbtionkinetics of short-and intermediate-acting insulin after jet injection with Medi-Jector II. Diabetes Care 1988,11:379.

Hűrter P,"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997 ,Springer Verlag,Berlin, 183-265

Jansson Pa,Ebeling P,Smith U, Conget I, Coves Mj, Gomis R, Lalli C, Sindaco Pd, Bolli Gb, Koivisto Va.- Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin, Diab. Nutr. Metab. 1998, II, 3, 194-199.

Knip M, Sakkinen A, Huttunen Np et al. Postinitial remission in diabetic children: analisys of 178 cases. Acta Paeditr Scand 1982,71, 901-905.

Koivisto Av.- The human insulin analogue insulin lispro, Ann Med,1998, 30, 260-266.

Krans H.M.J., Porta M. And Keen H. Diabetes Care And Research In Europe: the St. Vincent Declaration action programme. WHO, Regional Office for Europe Copnehagen 1992.

Lathela JT, Knip M, Paul R, Antonen J, Salmi J.- Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro, Diabetes Care 1997, 20, 1, 71-72.

Lestradet H.- Diabete sucre et rythmes circadiens, Sem Hop Paris, 1985, 61, 43, pg. 2989-2992.

Martha PM RM, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM, Alteration in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. J Clin Endocr.1989, 69:563.

Mehner H. Stoffwechselkrankheiten. Grundlagen – Diagnostik – Therapie. Georg Thime Verlag Stuttgard – New York 1985.

Melki V, Renard E, Lassmann,Vague V, Boivin S, Guerci B, Broutin H H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Ferrante Ba, Tauber Jp- Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients trated with lispro insulin analogue in external pumps, Diabetes Care, 1998, 21, 6, 977-981

Micle Ioana, Sabou Ioan, Mărăzan Monica, Neaţu Cornelia. -Considerations on intensive insulin therapy in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus, Diabetes Management, 1996, 1-2, 13-24.

Micle Ioana,Drugarin Doina, Patap Carmen si colab. -Studiul factorilor care influenteaza instalarea si durata remisiunii partiale in diabetil zaharat al copilului , "Acta Diabetologica Română ",1990,16,pag.28-29

Mincu I, Srăchinariu R, Cheta D, Trifan E, Nicolau A, Ionescu-Târgoviste C, Georgescu M, Ghenof M.- Evaluarea eficienţei şi siguranţei administrării insulinei lispro la pacienţi cu diabet insulino-dependent, Jurnalul Român de Diabetologie 1996, 1-2.

Pampanelli S, Torlone E, Lalli C, Sinsaco PD, Ciofetta M, Lepore M, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB- Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic β-cell function, Diabetes Care 1995, 18, 11,1452-1458.

Rami B, Schober E- Postprandial glycemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes, European Journal of Pediatrics 1997, 156, 838-840.

Rappaport EB, Ulstrom RA, Etzwiller DD, Fife D, Hedlund BE, Steffes MW. Urine C-peptide, beta cell function and insulin requirement. Am J Dis Child 1980,134, 1129-1133.

Raskin P. The Somogyi phenomenon. Sacred cow or bull? Arch Intern Med.1984, 144:781-787.

Rufi NT, Licha GM- Lispro analog and quality of life, Diabetes & Metabolism1997, 23, suppl 3, 58-62.

Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith G, Walravens PA, Slover RH, Garg SK-Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes, Pediatrics 1997,100, 6, 968-972.

Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Bruck Se, Bates Pc, Birkett Ma-Postprandial insulin lispro, Diabetes Care 1998, 21, 4, 570-573.

Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Bruck SE, Bates PC, Birkett Ma.- Postprandial Insulin Lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients, Diabetes Care 1998, 21, 4, 570-573.

Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarskli A The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: Implications for diabetic intraday blood glucose variation. Diabetes Care 1981,4:579-585.

Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarskli A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: Implications for diabetic intraday blood glucose variation. Diabetes Care1981, 4:579-585.

Schmidt Mi, Nadiji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The

dawn phenomenon, an early morning glucose rise. implications for diabetic instability. Diabetes Care 1981,4:579-585 .

Schmidt MI, Nadiji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise. implications for diabetic instability. Diabetes Care 1981,4:579-585.

Sochett Eb, Daneman D, Clarson C, Ehrlich Rm. Factors affecting and patterns of residual insulin secretion during the first year of type I (insulin dependent) diabetes mellitus in children. Diabetologia 1987,30, 453-459.

Spraul M, Chantelau E, Koumoulidou L, Berger M. Subcutaneous or Nonsubcutaneous Injektion of Insulin. Diabetes Care 1988,11: 733-736 .

Starke AAR, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human insulin preparation. Diabetes Medicine1989, 6:239-244.

Stiller R, Gudat U, Pfutzner A, Trautmann Me, Halsbeck M- Postprandial treatment with lispro insulin, Diabetes&Metabolism (Paris), 1997, 23, 232-233.

Teupe B. Das A, B, C, der Blutzucker-Korrectur fur Typ I Diabetiker. Diabetes Klinik 6990 Bad Mergentheim 1990.

Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, Sindaco P, Di Vincenzo A, Rambotti Am, Modarelli F, Epifano L, Kassi G, Perriello G, Brunetti P, Bolli G.- Effect of the short-acting insulin analog on postprandial blood glucose control in IDDM, Diabetes Care1996, 19, 9, 945-952.

Tuominen Ja, Karonen Sl, Melamies L, Bolli G, Koivisto Va- Exercise-induced hypoglycemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue, Diabetologia 1995, 38, 106-111.

Uță D, Ristic S.- Insulina lispro, Romania Update, 1997, 3, 167-168.

Velho G, Froguel P, Clement K, şi colab. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the Young, Lancet 1992,340, 444-448.

Waldhaus WK. The physiological basis of insulin treatment. Diabetologia 1986,29:837-849.

Waldhausl W, Bratusch-Marrain P, Kruse V, Jensen J, Nowotny P, Vierhapper H Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients. Diabetes1985, 34:166.

Wolf J, Wolf E, Hurter P. Intensivierte und Insulintherapie (ICT) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ I Diabetes. Monatsschr Kinderheillkd 1987,135:770-774.

Zinnan B, Tildesley H, Chiasson Jl, Tsui E, Strack T.- Insulin lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study, Diabetes Care 1997, 46, 440-443

CAPITOLUL X

AUTOCONTROLUL ŞI ADAPTAREA DOZELOR DE INSULINĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP I LA COPIL ŞI ADOLESCENT

IOANA MICLE, ELENA POP

1. Definiţia noţiunii

Autocontrolul, reprezintă **efectuarea** analizelor de urină (glicozurie - cetonurie) şi a glicemiilor, **interpretarea** corectă a acestora (pe baza cunoştinţelor personale acumulate despre boală), ţinând seama de toţi factorii care le-ar putea influenţa, cu scopul **adaptării** dozelor de insulină în vederea menţinerii unui echilibru glicemic care să permită o creştere şi dezvoltare armonioasă, evitarea complicaţiilor acute şi întârzierea cât mai mult a complicaţiilor cronice ale DZ.

Se impune deci, cunoaşterea efectuării unui autocontrol urinar şi/sau a unui autocontrol sanguin zilnic la domiciliu, fără de care nu se poate concepe un tratament corect al DZ.

Autocontrolul, presupune pe lângă cunoaşterea şi interpretarea analizelor de urină şi de sânge, şi *o bună cunoaştere a semnelor de hipo şi hiperglicemie, a modului în care aceste variaţii ale glicemiei se manifestă la copilul în cauză*.

Copiii cu diabet au acum la "îndemână" trei metode rapide care să le permită urmărirea zilnică a echilibrului lor glicemic:

- dozarea glicozuriei şi dozarea cetonuriei, care sunt metode mai vechi;
- dozarea glicemiilor, care a devenit accesibilă din 1964 prin apariţia pe piaţă a bandeletelor reactive Dextrostix.

2. Instruirea copiilor în vederea efectuării autocontrolului

Cronologic, participarea pacientului la propriul tratament a cunoscut trei etape succesive:

2.1 Pacientul supus prescripţiei medicale

Până în jurul anilor '60, pacientul cu DZ trebuia să se supună unor regimuri

dietetice severe şi restrictive, unei insulinoterapii cu doze fixe timp de mai multe săptămâni, care nu puteau fi schimbate decât de către medic cu ocazia consulturilor periodice, cel mai adesea după o glicemie bazală, făcută cu această ocazie. Aceşti pacienţi, cel mai adesea tineri, au prezentat perturbări metabolice cronice, care s-au repercutat asupra vitezei de creştere staturale, ca urmare a subinsulinizării cronice.

2.2 Pacientul primeşte informaţii, şi participă la supravegherea stării sale de sănătate.

În această etapă, pacientul este mai larg informat despre:
- manifestările hipoglicemiei (recunoaşterea şi corecţia lor);
- efectuarea analizelor de urină;
- recomandările dietetice;
- corelaţia dintre durata şi calitatea echilibrului metabolic şi apariţia complicaţiilor;
- integrarea socio-profesională.

Deşi participarea pacientului la supravegherea diabetului este mai mare, acestuia i este limitată puterea de decizie, dreptul la iniţiativă în ce priveşte insulinoterapia. Ajustarea dozelor se face de către medic, în funcţie de anamneză, examenul clinic, datele trecute de pacient în carnetul de tratament şi glicemia determinată cu ocazia consultaţiei.

2.3 Pacientul stăpâneşte autocontrolul cotidian şi adaptarea terapiei

Neputinţa realizării unui bun control metabolic prin regimurile dietetice rigide şi insulinoterapia cu doze fixe, a determinat numeroşi specialişti diabetologi să propună implicarea pacientului în supravegherea DZ şi adaptarea dozelor de insulină.

În prezent, echipa medicală elaborează şi efectuează educaţia medicală a pacienţilor ce are ca scop "autonomia decizională" asupra terapiei. Astfel, se elaborează strategii de preluare progresivă de către pacient a responsabilităţii efectuării autocontrolului cotidian şi adaptării dozelor de insulină.

În acest proces de implicare a copiilor cu DZ în efectuarea autocontrolului, se va ine cont de capacitatea cognitivă şi de analiză, specifică vârstei.

Astfel, echipa medicală va urmări ca:
- toţi copii cu DZ mai mari de 6 – 7 ani să-şi poată efectua singuri analizele de sânge şi urină;
- începând cu vârsta de 7 – 10 ani, copiii vor fi îndrumaţi să participe la interpretarea analizelor care la această vârstă va fi făcută (sau atent supravegheată) de părinţi;
- după vârsta de 12 ani, în urma instruirii teoretice şi practice (verificată de echipa medicală), copiii vor fi capabili să – şi adapteze dozele de insulină corespunzător necesarului insulinic stabilit prin coroborarea rezultatelor controlului urinar şi glicemic, cu alimentaţia, activitatea fizică şi starea de sănătate.

Astfel, efectuarea corectă a autocontrolului poate fi făcută de copiii care:
- au vârsta mai mare de 12 ani;
- au reuşit o oarecare independenţă faţă de familie;
- au avut o perioadă suficientă să-şi accepte şi să-şi cunoască boala;
- au cunoştinţe de bază despre diabet, verificate de medicul curant;
- au mijloacele necesare efectuării autocontrolului.

Nu pot fi implicaţi în realizarea completă a autocontrolului copiii care:
- sunt mai mici de 10 ani - situaţii în care controlul urinar şi glicemic se va face sub supravegherea familiei;
- nu - şi acceptă încă boala;
- nu posedă suficiente cunoştinţe teoretice, necesare interpretării analizelor.

3. Autocontrolul urinar

Încă din 1922, Joslin a remarcat că "nu este prudent să se facă insulină fără autocontrolul urinar zilnic."

Autocontrolul urinar constă în determinarea glicozuriei de 3-4 ori pe zi, şi ocazional a cetonuriei. După determinarea glicozuriei şi/sau cetonuriei, urmează analiza rezultatelor şi trecerea lor în carnetul de tratament.

3.1. Glicozuria

Istoric

În 1911, Benedict a descris metoda de reducere a sulfatului de cupru de către glucide, permiţând astfel graţie unei reacţii colorimetrice, vizualizarea cantităţii de glucide din urina pacienţilor diabetici. Este o metodă ieftină, semicantitativă, laborioasă (5 ml reactiv Benedict + 10 picături de urină, se fierb într-o eprubetă până la stabilizarea culorii în nuanţe de maro, în funcţie de cantitatea de glucide din urină).

În 1942, apariţia comprimatelor "Clinitest R", au simplificat această măsurare semicantitativă colorimetrică, utilizând: 1 comprimat + 5 picături de urină + 10 picături de apă într-o eprubetă, fără a mai fi necesară încălzirea, se produce o reacţie colorimetrică ce oferă o scală de măsurare a glucidelor urinare între 0 - 20 g pe litru de urină. Un conţinut mai mare de 2 g% a glucidelor urinare, determină o virare a culorii de la orange, la brun.

Mai târziu, s-a lărgit scala de măsurare a glucidelor urinare până la 50 g/l, scăzând numărul de picături de urină de la 5 la 2 (Clinitest 2/10).

În 1956 apar pe piaţă bandeletele cu glucozoxidază, specifice pentru determinarea glucozei urinare, cu utilizare mult mai uşoară şi mult mai rapidă decât Clinitest. Aceste badelete sunt: Diastix, care măsoară 0-20 g glucoză/l urină, şi Diabur 5000, care măsoară 0 -50 g/l.

Interpretarea glicozuriei

Este important de ştiut în interpretarea rezultatelor, relaţia dintre glicemie-glicozurie.

Glucoza din sânge, este filtrată la nivelul glomerulului renal şi reabsorbită apoi la nivelul tubului contort proximal. Când glucoza filtrată glomerular depăşeşte posibilitatea absorbţiei tubulare (pragul renal), apare în urină. Pragul renal, are variaţii individuale, şi este cuprins între 140 - 180 mg% (7,8 - 9 mMol/l). Cu cât copilul este mai mic, cu atât pragul renal pentru glucoză este mai scăzut. Un prag renal crescut congenital, este excepţional întâlnit.

Astfel, glicozuria pierde din valoare la un bolnav cu insuficienţă renală la care o scădere a filtrării glomerulare cu 50%, reduce foarte mult glicozuria.

În caz de diabet renal glicozuric, există o scădere a transportului

maximal al glucozei la nivelul tubului contort proximal, astfel apare glicozurie la valori normale ale glicemiei.

În caz de hiperglicemie severă, cu cetoacidoză, deshidratarea importantă determină o accelerare a reabsorbţiei de Na^+, creşterea pragului renal şi al transportului maximal al glucozei. În aceste situaţii, raportul glicozurie/glicemie nu mai are aceeaşi semnificaţie ca în situaţiile obişnuite, la copiii cu DZ mai mult sau mai puţin echilibrat.

Relaţia glicemie/glicozurie

- glicozuria, dă o imagine retrospectivă a glicemiilor dintre două micţiuni. Dacă glicemia a depăşit pragul renal în această perioadă, apare glucoza în urină.
- o glicemie mare, de lungă durată, este însoţită atât de glicozurie, cât şi de poliurie, cu urină deschisă la culoare.
- o glicozurie pozitivă într-o urină închisă la culoare şi redusă cantitativ, va fi interpretată ca rezultatul unei glicemii mari, dar de scurtă durată.
- *absenţa glicozuriei nu înseamnă în mod obligatoriu o glicemie normală, ci numai o valoare situată sub pragul renal, aceasta putând fi şi o hipoglicemie.*

Avantajele controlului urinar la domiciliu sunt următoarele:

- permite estimarea indirectă a glicemiilor dintre două micţiuni, spre deosebire de glicemia izolată, care reprezintă numai un "instantaneu";
- este nedureroasă;
- este mai ieftină;
- permite aprecierea evoluţiei glicemiilor în cursul nopţii (glicozuria negativă însoţită de cetonurie în prima urină de dimineaţă, demonstrează hipoglicemia nocturnă);
- o glicozurie discret pozitivă într-o urină concentrată, apare în hiperglicemia reacţională (fenomenul Somogy) după o hipoglicemie nocturnă nesesizată de bolnav.

Dezavantajele determinării doar a glicozuriilor fără efectuarea glicemiilor, rezultă din situaţiile în care nu există o concordanţă glicemie – glicozurie:

- glicozuria poate fi absentă (glicozurie negativă) atât în hipoglicemie, dar şi în normoglicemie sau hiperglicemie sub pragul renal);

- glicozurie fals pozitivă, apare în caz de tratament cu vitamina C, betalactamine, salicilaţi, L-dopa;
- glicozurie pozitivă care nu este în concordanţă cu valorile normale ale glicemiei, poate apare în:
  - diabet renal glicozuric;
  - tubulopatii (sindromul Toni Debre Fanconi);
  - rahitism carenţial.

Atenţie !

Substanţele reducătoare conţinute în urină în cantitate mare, inhibă glucozoxidaza, fiind cauză de *glicozurii fals negative*, invers de cum se întâmplă cu Clinitest [R] !

Clinitest [R] , reacţionează cu substanţele reducătoare conţinute în urină în cantitate mare, altele decât glucoza, cum ar fi vitamina C (> 500 mg/24h), aspirina (> 3 g/24h), antibioticele de tip penicilinic, dând *glicozurii fals pozitive*!

3.2 Cetonuria

Cetonuria reprezintă eliminarea urinară a corpilor cetonici rezultaţi dintr-o cetogeneză crescută prin transformarea AGL în exces la nivelul ficatului, ca urmare a unui proces accentuat de lipoliză.

- Corpii cetonici, pot fi determinaţi prin metode semicantitative colorimetrice cu ajutorul pulberii şi tabletelor ce conţin nitroprusiat de sodiu (Acetotest), sau cu bandeletele reactive Kétostix.
- Prin metode semicantitative dublu colorimetrice, cu ajutorul bandeletelor Kétodiastix şi Kétodiabur 5000, se pot determina în acelaşi timp atât corpii cetonici cât şi glucoza din urină.

În funcţie de bandeletele utilizate, după introducerea pentru scurt timp în urină sau sub jetul urinar a bandeletei, se citeşte rezultatul la 15 secunde, 30 secunde, 1 minut sau 2 minute.

Atenţie!

Cetonuria, se efectuează numai din urina proaspătă. Prin păstrare, acetoacetatul trece în acetonă, care este un produs volatil şi astfel, intensitatea reacţiei nu va mai fi concordantă cu starea de cetoză!

Reacţia nitroprusiatului se face doar cu acetona şi acetoacetatul, această reacţie nu detectează β hidroxibutiratul!

Interpretarea cetonuriei

Cetonuria, este un indicator al faptului că organismul (celula) aflat în deficit energetic, apelează la energia furnizată de alte surse decât glucoza, cum ar fi oxidarea lipidelor şi proteinelor.

Cauzele deficitului energetic celular pot fi *deficitul insulinic* sau *deficitul glucidic*.

Deficitul insulinic (hiperglicemie cu deficit de glucoză la nivel celular)

În DZ al copilului şi adolescentului, cetonuria precede decompensarea metabolică severă, care poate să apară:

- cu ocazia diferitelor intercurenţe infecţioase, stări de stres, intervenţii chirurgicale de urgenţă;
- prin administrarea unor doze insuficiente de insulină.

În aceste situaţii, există hiperglicemie şi glicozurie intens pozitivă.

Deficitul glucidic (hipoglicemia)

- cetonuria matinală la copilul cu DZ, este indicator al unor hipoglicemii nocturne secundare unui exces insulinic;
- la copilul sănătos, cetonuria apare în perioadele "de post " cu sau fără vărsături, şi are acelaşi mecanism de producere.

În aceste situaţii, glicemia poate fi normală, iar glicozuria absentă sau ±.

Concluzii

- cetonuria poate apare atât în hiperglicemie cât şi în hipoglicemie;
- cetonuria, trebuie corelată întotdeauna cu glicozuria, pentru a descoperi mai uşor şi mai rapid cauza ei, în vederea corectării terapeutice.

Avantaje

Cetonuria permite depistarea dezechilibrelor glicemice severe ce necesită sancţiune terapeutică promptă.

Dezavantaje – nu există.

3.3 Programul de testare a glicozuriei - cetonuriei

Glicozuria şi cetonuria pot fi efectuate din:

- eşantioane de urină obţinute de la micţiuni succesive dinaintea: micului dejun, prânzului (dacă este posibil), cinei şi a ultimei gustări;
- fracţionat, din urini recoltate arbitrar şi periodic, în diferite perioade ale zilei şi nopţii, care permit identificarea acelor intervale în care apare în mod constant glicozuria;
- la sugar şi copilul mic, care nu-si controlează încă micţiunile, se vor stoarce scutecele pentru a obţine câteva picături de urină în perioadele amintite mai sus.

În cazul în care cetonuria nu se determină concomitent cu glicozuria, este obligatorie efectuarea ei în următoarele situaţii:

- în urina de dimineaţă (mai ales la copiii preşcolari);
- când glicozuria este intens pozitivă (2-5 g%);
- când glicemia depăşeşte valori de 300 mg%;
- în cazul suspiciunii unor infecţii acute, când necesarul insulinic creşte de obicei şi este reflectat de prezenţa glicozuriei intense şi uneori cetonurie.

4. Autocontrolul glicemic

Autocontrolul glicemic, reprezintă determinarea la domiciliu a glicemiilor, cu ajutorul bandeletelor reactive care se compară cu o scală colorimetrică, sau prin citire directă cu ajutorul aparatelor electronice (glucometere).

Monitorizarea glicemică este mult mai costisitoare decât cea urinară, dar absolut necesară realizării unui echilibru metabolic bun. Poate fi folosită complementar celei urinare, sau poate înlocui testarea glicozuriei dar nu şi a cetonuriei.

Declaraţia de la Kos, ISPAD -1993, şi Ghidul Consens ISPAD, OMS şi IDF din 1995 recomandă ca monitorizarea glicemică a copiilor cu DZ să devină posibilă în întreaga lume, prin măsuri adecvate ale guvernelor şi caselor de asigurări de sănătate.

În lume (ţările cu nivel economic ridicat), există programe de monitorizare a echilibrului glicemic, greu de realizat însă în condiţiile ţării noastre, datorită costului lor extrem de ridicat (deşi în Programul de Sănătate a Ministerului Sănătăţii din 1999, se prevede asigurarea gratuită a testelor).

Istoric

În 1964 au apărut pe piaţă bandeletele Dextrostix ^{R} care aveau unul din capete impregnat cu glucozoxidază, peroxidază şi ortotholuidină, permiţând estimarea glicemiei dintr-o picătură de sânge prin reacţie colorimetrică după 1 minut de expunere.

La început, scala colorimetrică conţinea 5 culori, variind de la gri la albastru, oferind următoarele valori glicemice: 45, 90, 130, 175, 250 mg%.

În perioada 1970 –1980, se propun bandelete care să vizualizeze o scală mai largă a glicemiilor, cuprinsă între 0 - 800 mg% (Boehringer, Lifescan etc).

Tot acum au apărut primele aparate electronice destinate citirii bandeletelor Dextrostix.

În 1980, se propune autocontrolul glicemic la domiciliu, perioadă în care apare şi Autoclixul, care permitea prelevarea picăturii de sânge fără durere şi teamă.

În momentul actual, există pe piaţă mai multe aparate electronice care citesc glicemia şi care utilizează propriile bandelete (One Touch, Reflolux, Glucoscan 3000, Accu-Check Easy, CheckMate Plus, Exatech Pen Companion ş.a.).

Sunt în curs de cercetare tehnici bazate pe radiaţii infraroşii, care vor oferi şansa dozării glicemiei fără prelevare de sânge.

Cele mai recente glucometre au capacitatea de a memora 10 - 200 de valori dar şi ora la care au fost făcute, calităţi foarte utile pentru medic, acesta putând verifica cu ocazia consultaţiilor periodice, concordanţa dintre valorile glicemice trecute în carnetul de tratament şi cele memorate de aparat.

Pe lângă necesitatea dispunerii de materiale pentru efectuarea autocontrolului glicemic la domiciliu, copiii cu DZ vor fi instruiţi de către medicul şi asistenta din echipa de tratament şi urmărire a copilului cu DZ în ceea ce priveşte realizarea practică şi interpretarea rezultatelor obţinute. În acest sens, copiii vor fi testaţi din punct de vedere teoretic, psihologic (acceptarea bolii şi dorinţa integrării sociale), se

vor face lecţii practice, şi vor primi reviste şi broşuri bogat ilustrate, în care li se prezintă pas cu pas realizarea autocontrolului.

În cazul în care copilul este mai mic de 12 ani, familia va supraveghea efectuarea autocontrolului şi va interpreta rezultatele în vederea adaptării dozelor de insulină.

Determinarea glicemiei

Determinarea glicemiei presupune gesturi a căror motivaţie trebuie cunoscută de pacient, în scopul relevării unei valori glicemice reale. Succesiunea gesturilor este următoarea:

- Se spală mâinile cu apă caldă şi săpun pentru asigurarea igienei, favorizarea circulaţiei sângelui şi pentru a obţine astfel o picătură de sânge suficient de mare. (Nu se recomandă dezinfecţia cu alcool, întrucât acesta poate modifica reacţia de culoare)
- Se scoate o bandeletă, după care se închide bine tubul pentru a nu pătrunde umezeala care poate degrada bandeletele rămase. Când se foloseşte metoda comparării colorimetrice, bandeleta poate fi tăiată pe jumătate (din motive economice).
- Se înţeapă pulpa degetului pe partea laterală (zonă mai puţin dureroasă), cu un ac de seringă steril sau cu ajutorul unui aparat cu declanşare automată : Autoclix, Penlet, Autolet Glucolet, ş.a.
- Prima picătură se şterge cu un tampon uscat, iar a doua picătură se aplică pe partea reactivă a bandeletei, în aşa fel încât aceasta să fie complet acoperită *fără a atinge însă bandeleta.*
- Se începe cronometrarea timpului de contact dintre sânge şi reactiv, o dată cu aplicarea picăturii.
- După 1 minut (pentru Dextrostix şi Haemo-glucotest), se îndepărtează picătura de sânge (prin spălare la Dextrostix şi prin ştergere cu tampon uscat la Haemo-glucotest).
- Citirea glicemiei, se face prin compararea culorii bandeletei reactive cu culorile de pe tub - imediat (la Dextrostix), sau după încă un minut (la Haemo-glucotest). În cazul în care se folosesc alte bandelete reactive, copilul va fi instruit de medicul curant în ceea ce priveşte modul de folosire. Citirea se face şi cu ajutorul aparatelor electronice care afişează direct valoarea glicemiei, dar şi în acest caz, este important respectarea instrucţiunilor de folosire.
- Valoarea glicemiei determinate, la fel ca şi valoarea glicozuriei (când se determină), va fi trecută în carnetul de tratament.

Când se determină glicemia

Determinarea glicemiei în cazul unei bune supravegheri a copiilor cu DZ, se face *ideal*:

- de 3 - 4 ori pe zi, înaintea fiecărei injecţii de insulină;
- ori de câte ori apar semne ale unei posibile hipoglicemii;
- după un efort fizic;
- în cazul modificării dozelor de insulină, pentru a urmări obţinerea efectului dorit;

În cazurile în care condiţiile economice (de obicei) împiedică realizarea unei bune supravegheri glicemice, este necesar totuşi determinarea glicemiei *minimal*:

- cel puţin o glicemie pe zi, la diferite ore (când se face determinarea sistematică a glicozuriei);
- în caz de glicozurii intens pozitive;
- când suspectăm o hipoglicemie;
- în caz de intercurenţă infecţioasă;
- de 2 - 3 ori pe zi la copilul care intră în perioada de remisiune, pentru a evita hipoglicemiile ce apar frecvent în aceste situaţii. În remisiune, glicozuriile sunt absente!

4.1 Profilul glicemic

Profilul glicemic reprezintă modalitatea de verificare a echilibrului glicemic sub o anumită schemă de tratament insulinic, prin determinări repetate ale glicemiilor, de preferat în condiţii normale de viaţă *(la domiciliu, nu în spital)*.

Se vor face 8 determinări ale glicemiei pe 24 de ore înainte de mesele principale (mic dejun, prânz, cină) şi la 2 ore postprandial precum şi la orele 24, şi 3 noaptea.

Profilul glicemic, se recomandă a fi făcut tot la 1-2 săptămâni la domiciliu, în zilele cu program obişnuit (nu în wekend).

În condiţiile economice din ţara noastră, se va efectua o dată la 4 săptămâni în cazul unui diabet echilibrat, sau mai frecvent în cazul schimbării schemei de tratament.

4.2 Interpretarea glicemiei

Interpretarea valorilor glicemice, este o problemă importantă şi dificilă în programul monitorizării la domiciliu, întrucât valoarea glicemiei este rezultatul influenţei unor factori multipli (alimentaţie, activităţi fizice, doze de insulină, starea de sănătate, stres emoţional sau infecţios), care adesea se modifică simultan. Pe lângă aceste aspecte, trebuie avute în vedere şi variaţiile individuale (variaţiile hormonale proprii).

Din aceste considerente, trebuie bine ştiut că:

- O glicemie izolată, reprezintă un instantaneu, un punct dintr-o dreaptă. Ea nu are nici-o semnificaţie în efortul de adaptare a insulinoterapiei la regimul de viaţă al copilului.
- Numai glicemii repetate, controlate în funcţie de momentul alimentaţiei şi momentul acţiunii maxime a insulinelor folosite, pot contura un profil care să permită o adaptare corectă a regimului insulinic, alimentar şi de activitate fizică cotidiană.
- Nu întotdeauna o simptomatologie presupusă a fi cauzată de hipoglicemie are şi corespondent biologic (hipoglicemii simulate), antrenând luarea intempestivă de zahăr care perturbă echilibrul DZ.

- Inversul situației menționate, la copil există frecvent hipoglicemii asimptomatice, situații care trebuie depistate printr-un control glicemic repetat.
- Uneori, în caz de apreciere colorimetrică a glicemiei, copiii fac erori de citire mai ales în zonele de hipo sau hiperglicemie, tocmai acele situații în care trebuie intervenit în adaptarea terapeutică. Când se bănuiește o asemenea situație, trebuie făcută și o verificare oftalmologică, deficitul vederii colorate (mai ales pentru galben și bleu) putând exista în debutul retinopatiei diabetice.
- Dacă este posibil, valorile glicemiilor vor fi interpretate coroborat cu valorile glicozuriilor.

Interpretare
Hipoglicemia poate fi efectul:
- unui exces insulinic;
- unui deficit glucidic în alimentație;
- efort fizic prea mare și neprogramat;
- începe remisiunea.

Hiperglicemia poate fi efectul:
- unui deficit insulinic;
- unui consum prea mare de glucide;
- stări de boală;
- modificărilor hormonale în sensul creșterii hormonilor hiperglicemianți (la pubertate);
- unui efect Somogy sau fenomen "dawn" (în cazul unei hiperglicemii matinale).

5. Înregistrarea datelor autocontrolului

5.1 Carnetul de tratament

Carnetul de tratament reprezintă un instrument, un mijloc de comunicare cu medicul curant, (un adevărat "jurnal de bord") al copilului cu diabet (Fig. 10.1.).

Rolul carnetului de tratament este acela de a permite copilului și familiei acestuia să noteze atât rezultatele analizelor de sânge și urină, dar și toate informațiile care să permită o analiză corectă a rezultatelor obținute, cu luarea unor decizii terapeutice imediate și corecte mai întâi cu ajutorul medicului curant, ulterior singur sau sub supravegherea părinților instruiți.

Pe de altă parte, pentru medic carnetul de tratament este oglinda corectitudinii pacientului în efectuarea autocontrolului, dar și un mijloc de orientare, cu ajutorul căruia poate aprecia calitatea echilibrului glicemic și stabilirea unei noi scheme de tratament (dacă este cazul).

Rubricile carnetului de tratament vor fi astfel stabilite încât să permită un raționament ușor și rapid al înlănțuirii evenimentelor în reglarea echilibrului glicemic, cu corecția imediată sau a doua zi a eventualelor dezechilibre glicemice.

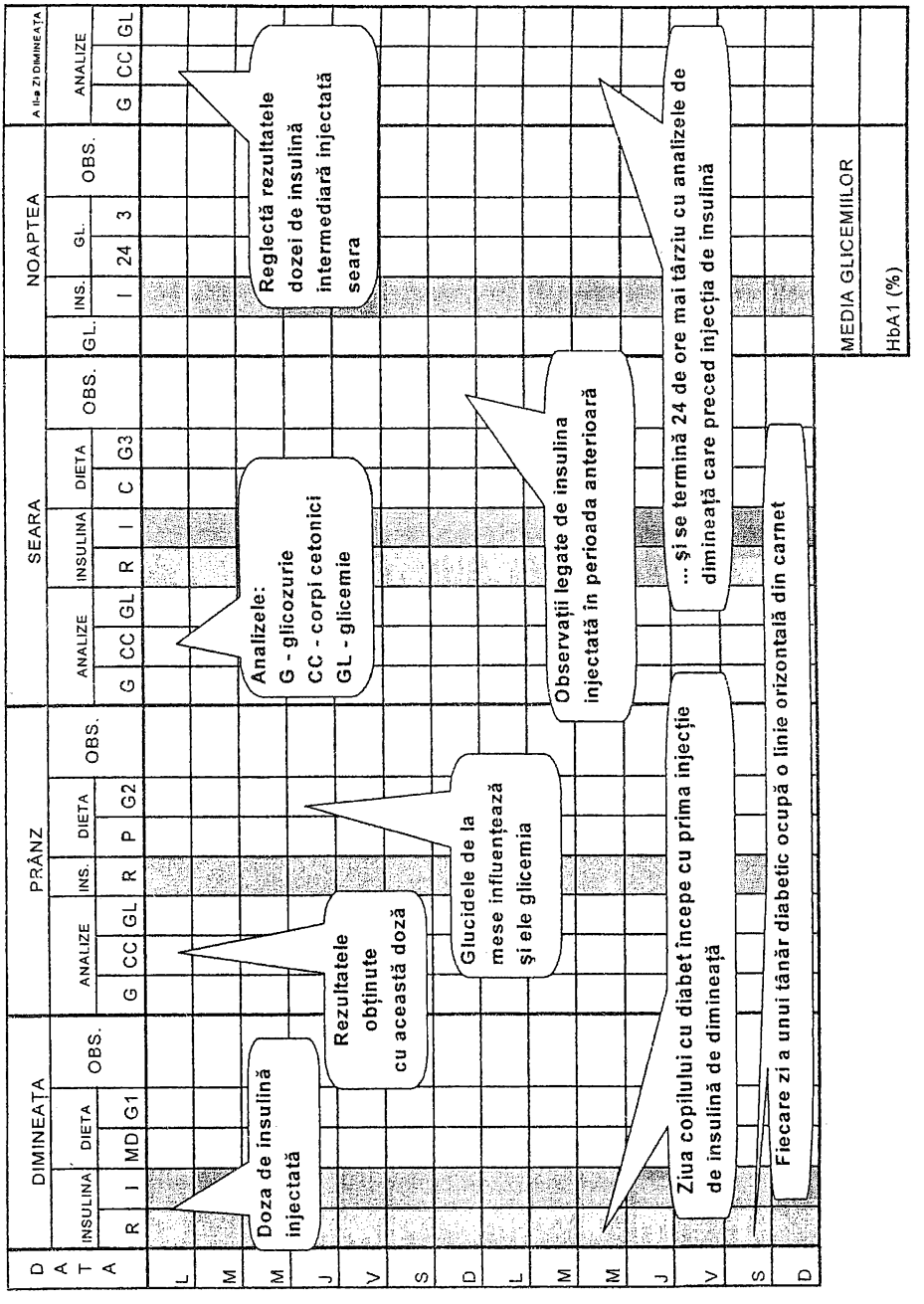


Fig. 10.1. Filă din carnetul de tratament

Carnetul de tratament va fi structurat deci:

- **pe coloane** colorate diferit care să reprezinte:
  - dozele şi tipul de insulină administrată;
  - rezultatul analizelor de urină;
  - valoarea glicemiei.

Toate aceste rubrici vor fi trecute înainte de micul dejun, prânz şi seară, urmate de o coloană în care se va trece

  - aportul de glucide la aceste mese principale;
  - una sau mai multe rubrici de observaţii;
- şi **pe rânduri** care reprezintă zilele calendaristice.

La rubrica observaţii, vor fi trecute:

  - evenimente ce oglindesc o perturbare a echilibrului glicemic:
    - simptomele hipoglicemiilor survenite şi ora la care au survenit pentru a le putea corela cu acţiunea insulinei administrate;
    - măsurile de corecţie imediată luate (care a fost aportul de glucide);
    - micţiunile nocturne (număr, cantitate, culoare), etc.
  - evenimente ce pot determina apariţia unor dezechilibre glicemice:
    - excesele alimentare;
    - starea de sănătate (intercurenţe infecţioase, intervenţii chirurgicale, ş.a);
    - emoţiile pozitive sau negative;
    - exerciţiu fizic intens şi neprogramat;
    - ciclul menstrual.

Numai după o analiză atentă a rubricilor din carnetul de tratament se poate face o adaptare corectă a dozelor de insulină.

5.2 Înmagazinarea computerizată a datelor şi valorificarea rezultatelor autocontrolului

La pacienţii trataţi cu schema de tratament intensiv (BPT), în contextul determinării zilnice, în decurs de 4 - 5 săptămâni (intervalul dintre consultaţiile periodice), se obţin peste 100 de valori glicemice.

Este fără îndoială extrem de dificil a se interpreta toate informaţiile conţinute în aceste valori, într-o singură oră de consultaţie.

Firma Boehringer Mannhein a conceput un sistem prin care valorile glicemice determinate cu ajutorul Refloluxului au fost transferate pe un aparat computerizat. Ulterior, acest Reflolux, a fost înlocuit cu un aparat (Accutrend DM) care facilitează nu numai determinarea valorilor glicemice ci şi memorarea, interpretarea şi afişarea lor pe un ecran (agendă electronică).

În serviciul ambulator de diabetologie, informaţiile conţinute în aceste aparate sunt transferate pe un PC, prelucrate şi interpretate în funcţie de un program stabilit şi apoi afişate sau tipărite la imprimantă.

Medicul şi pacientul pot beneficia astfel de informaţii valoroase referitoare la echilibrul glicemic în perioada respectivă, cum ar fi :

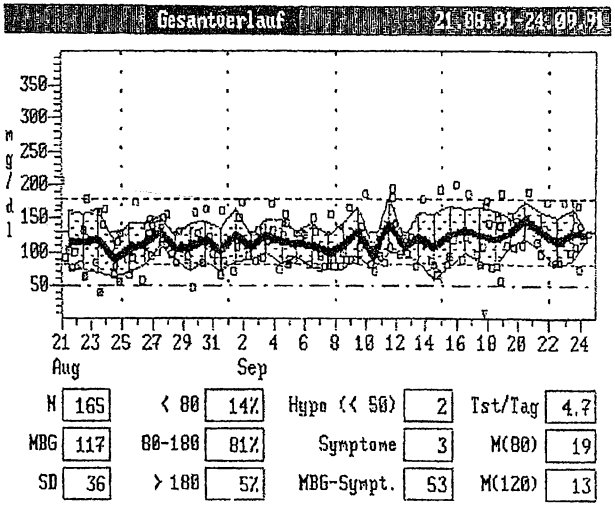
- media glicemiilor efectuate, numărul glicemiilor < 50 mg%, simptomatice sau

asimptomatice, numărul glicemiilor peste 180 mg %, deviaţiile standard şi media testărilor glicemice/zi;

- printr-un alt program poate fi urmărită evoluţia glicemiei de a lungul fiecărei zile într-o anume perioadă de timp (4 – 5 săptămâni de obicei), cu depistarea unor eventuale dezechilibre persistente în aceeaşi perioadă a zilei, care vor informa astfel despre eficienţa dozei sau tipului de insulină folosit;
- tot prin programe computerizate se poate calcula şi reda dispersia glicemiilor raportate la valoarea medie, ca indicator al fluctuaţiilor glicemice în cursul unei zile sau într-o anumită perioadă de timp.

În acest mod, toate afişările grafice şi interpretările statistice vor fi discutate şi analizate împreună cu pacientul. Vor fi depistate mult mai uşor problemele de metabolism şi de echilibru glicemic, situaţiile de criză, a căror rezolvare se va face rapid în urma discuţiilor purtate de pacient cu echipa de educaţie.

Exemple pentru interpretarea electronică a datelor obţinute în urma efectuării autocontrolului sunt cuprinse în figurile de mai jos, (Fig. 10.2. - Fig. 10.4., reproduse după P. Hurter cu aprobarea autorului).



Legendă:
N = număr de glicemii
MBG = media glicemiilor
SD = deviaţie standard
<80 = % glicemiilor <80 mg%
80-180 = % glicemiilor între 80-180 mg%
Hypo (<50) = simptome de hipoglicemie
Symptome = simptome de hipoglicemie
MBG-sympt = media glicemiilor la care au apărut simptome de hipoglicemie
Tst/Tag = media testelor de glicemie/zi

Fig. 10.2. Interpretarea statistică şi grafică a desfăşurării de ansamblu a valorilor glicemice, la o fetiţă de 12 ani, care a beneficiat de tratament intensiv cu insulină (BPT) de la debut (Hurter)

Valoarea Hb A_{1c} la această pacientă (Fig. 10.2.) este foarte bună – 5,8%; valoarea medie a glicemiilor în perioada studiată (21. 08 – 24. 09) este de 117 ± 36 mg% (M ± DS). În acest interval de timp s-au semnalat 2 valori ale glicemiei sub 50 mg% şi 3 valori glicemice sub 60 mg% au fost prezente simptomele de hipoglicemie. Pacienta a efectuat în medie 4,7 determinări glicemice pe zi, iar dintre acestea numai 5% s-au situat peste 180 mg%

Legendă:
N = număr de glicemii
MBG = media glicemiilor
SD = deviaţie standard
<80 = % glicemiilor <80 mg%
80-160 = % glicemiilor între 80-160 mg%
Hypo (<50) = simptome de hipoglicemie
Symptome = simptome de hipoglicemie
MBG-sympt = media glicemiilor la care au apărut simptome de hipoglicemie
Tst/Tag = media testelor de glicemie/zi

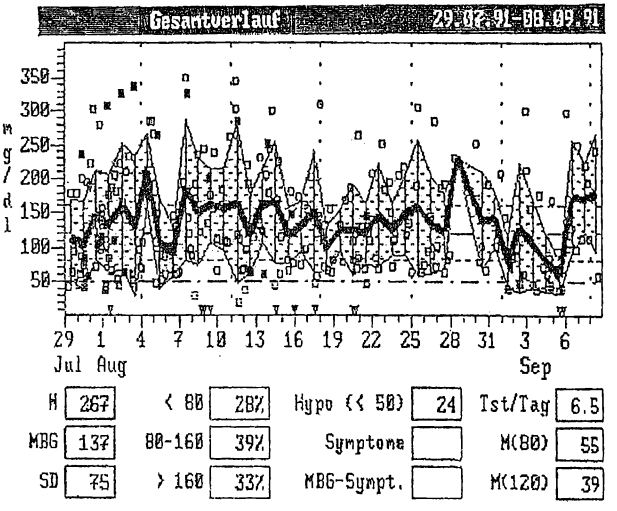


Fig. 10.3. Interpretarea valorilor glicemice ale unui băiat în vârstă de 7 ani cu o durată a DZ de 5 ani, tratat de asemenea după schema BPT.

Valoarea medie a glicemiilor la acest pacient (Fig. 10.3.) este de 137± 75 mg% (M ± DS). Profilul glicemic însă, relevă variaţii mult mai mari şi mai frecvente, glicemia depăşind frecvent 200 mg%. În perioada studiată s-au înregistrat 24 glicemii sub 50 mg%, totuşi nici una severă. HbA_{1c} a fost de 6,8%. Pacientul a efectuat în medie 6,5 glicemii/zi.

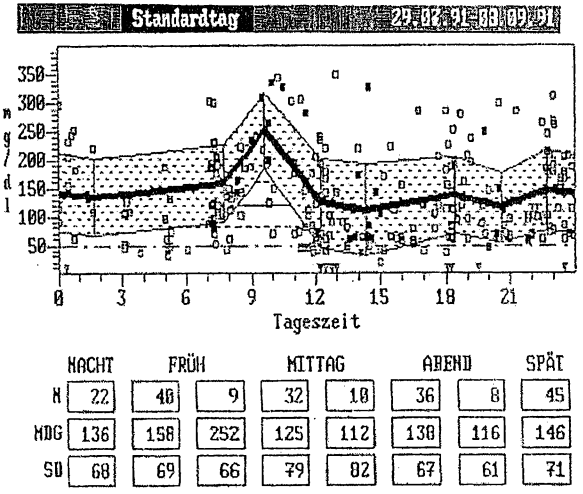
Comparând cele două reprezentări a glicemiilor (M ± DS) din fig. 16.6 şi 16.7, se poate deduce că:

- fetiţa în vârstă de 12 ani, având o deviaţie standard a glicemiilor mai mică (± 36 mg%), se află probabil în perioada de remisiune cu o secreţie endogenă reziduală de insulină;
- băieţelul de 7 ani la care DZ a debutat la 2 ani, deşi beneficiază tot de o schemă BPT şi are o medie a glicemiilor de 136 mg%, are o deviaţie standard a glicemiilor mare ± 75 mg%, a avut 20 de hipoglicemii (< 50 mg%) toate asimptomatice. Foarte probabil că băieţelul se află în perioada de stare şi prezintă un risc mare de hipoglicemii severe.

Valorile pre şi postprandiale (Fig. 10.4.) arată faptul că doza de insulină prandială dinaintea primei mese principale a fost prea mică. Valoarea glicemiei creşte în medie de la 158 mg% la 252 mg%. Episoadele hipoglicemice au fost semnalate cu precădere în jurul orei prânzului şi noaptea între orele 3 – 6.

După cum se constată, eficacitatea tratamentului poate fi observată dintr-o privire. Medicul şi pacientul obţin aspecte detaliate şi structurate asupra evoluţiei reglării metabolismului glucidic pe o perioadă de 4 – 5 săptămâni.

Experienţa unor centre de diabetologie care folosesc prelucrarea analizelor cu ajutorul calculatorului, a demonstrat nu numai interesul pacienţilor pentru acest sistem, dar şi faptul că acesta reprezintă un câştig pentru obţinerea unui echilibru metabolic mai bun.



Legendă-dicţionar
Tageszeit = momentul zilei
Nacht = noapte
Fruh = dimineaţa
Mittag = prânz
Abend = seara
Spat = seara târziu
N = număr de glicemii
MBG = media glicemiilor
SD = deviaţie standard

Fig. 10.4. Evoluţia valorilor glicemice la acelaşi pacient în cursul unei zile obişnuite, pe o perioadă de 2 luni

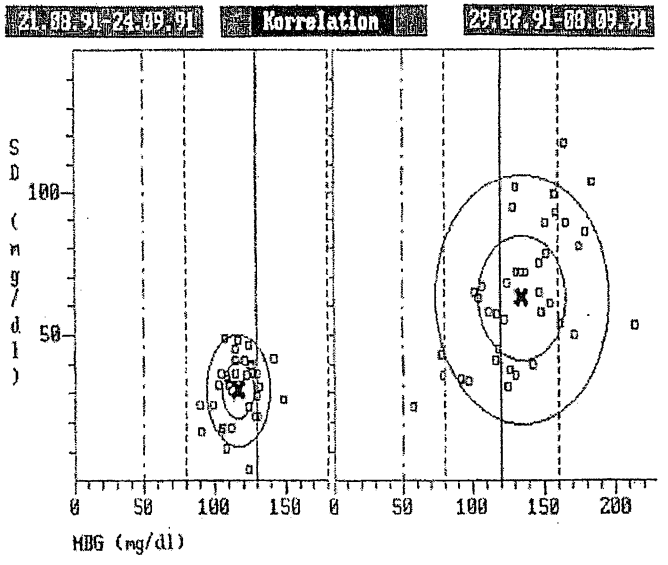


Fig. 10.5. Corelaţia dintre fiecare valoare glicemică, media zilnică a glicemiilor şi dispersia acestora : stânga – cazul fetiţei de 12 ani (valoarea medie a glicemiilor = 117mg%); în dreapta – cazul băiatului de 7 ani (media glicemiilor = 136 mg%)

Pacienţii trebuie îndrumaţi să nu renunţe la completarea carnetului de tratament ca urmare a facilităţilor oferite de înmagazinarea şi prelucrarea electronică a datelor. Carnetul de tratament este indispensabil pentru stabilirea zilnică a planului de insulinoterapie, precum şi în analizarea retrospectivă a valorilor glicemice zilnice, în vederea aprecierii *echilibrului metabolic*.

6. Adaptarea dozelor de insulină

Necesarul de insulină este diferit la copiii de aceeaşi vârstă, aceeaşi greutate, cu aceeaşi durată de evoluţie a DZ, fiind influenţat de mai mulţi factori cu *caracter individual*: secreţia reziduală de insulină, apetit, activitatea fizică, starea de sănătate, procesul de creştere, agresiunile fizice şi psihice etc.

Scopul adaptării dozelor de insulină este obţinerea unui control metabolic optimal, fără accidente hipoglicemice. Dacă cei mai mulţi consideră că normoglicemia reprezintă scopul unui tratament corect, practic acest lucru este adesea greu de realizat şi trebuie alese obiective şi metode realiste, adaptate fiecărui pacient.

Adaptarea dozelor de insulină se bazează pe interpretarea dozărilor glicemiilor şi glicozuriilor, în contextul unui regim alimentar şi de activitate fizică individual.

Obiectivele urmărite sunt:

- menţinerea unor glicemii preprandiale între 70 - 140 mg% şi postprandiale între 130 - 180 mg%;
- glicemiile nocturne nu trebuie să fie mai mici decât 80 mg%.
- obţinerea de glicozurii negative cu condiţia evitării hipoglicemiilor severe, periculoase pentru sistemul nervos central.

6.1 Cum se adaptează dozele de insulină

La spital şi acasă, tratamentul corect trebuie să respecte o anumită secvenţialitate:

- Se efectuează analizele de urină (glicozuria, cetonuria) şi/sau sânge (glicemia).
- Rezultatele se trec în carnetul de tratament.
- *Se gândeşte (reflectează) dacă trebuie modificată sau nu doza de insulină, în funcţie de factorii (evenimentele) ce au putut, pot, sau vor putea influenţa glicemia.*
- *Se decide doza de insulină pe care o considerăm necesară.*
- Se trece în carnetul de tratament doza stabilită.
- Se face injecţia.
- Se mănâncă după 15-30 min. de la injecţie. Intervalul dintre injecţie şi masă variază în funcţie de glicemia de moment şi de tipul de insulină folosit (IR sau analogi de insulină). În cazul tratamentului cu analogi de insulină (LISPRO), se poate mânca imediat după injectare, sau la copiii preşcolari se poate face injecţia după masă, în funcţie de cantitatea de glucide pe care a acceptat-o copilul la masă.

Pacientul şi familia sa, cu o educaţie medicală corespunzătoare, după efectuarea glicemiei, glicozuriei ± cetonuriei, poate şi trebuie să ia o decizie asupra dozei de insulină ce urmează a fi administrată. Efectuarea autocontrolului fără luarea unei atitudini în ceea ce priveşte adaptarea dozelor de insulină, este costisitoare şi inutilă.

6.2 Conduita practică de adaptare a dozelor de insulină

A. Adaptarea compensatorie, se face în funcţie de valorile glicemiei de moment.

Această adaptare compensatorie este reprezentată de atitudinea care trebuie avută imediat în faţa unei hipo dar mai ales hiperglicemii, în sensul modificării dozei de insulină ce urmează a fi injectată. În cazul unei hipoglicemii, se recurge în primul rând la aportul imediat de glucide şi mai puţin la modificarea dozei de insulină ce urmează a fi injectată. Rezolvarea hipoglicemiilor constituind subiectul adaptării profilactice.

Adaptarea compensatorie nu previne apariţia hipo sau hiperglicemiilor, ci numai corectează glicemia de moment.

B. Adaptarea profilactică ia în calcul factorii care au dus la hipo sau hiperglicemie.

Această adaptare se bazează pe analiza retrospectivă a dozelor de insulină administrate, alimentaţie etc. şi constă în modificarea *a doua zi* a dozei de insulină presupusă a fi cauza hiper sau hipoglicemiei de azi, bineînţeles, ţinând cont şi de ceilalţi factori care ar fi putut influenţa glicemia de azi. Pentru a efectua corect această adaptare, este foarte important consultarea rubricii de observaţii din carnetul de tratament.

Reguli generale pentru adaptarea dozelor de insulină

- Fiecare analiză, este rezultatul insulinei injectate anterior (pe lângă ceilalţi factori ce pot influenţa glicemia).
- Glicemiile de prânz şi seară sunt rezultatul atât al I.I, cât şi al sfârşitului acţiunii I.R administrată dimineaţa, respectiv la prânz.
- Doza de insulină nu se modifică cu mai mult de 10% din doza zilnică, iar în cazul asocierilor de insulină, se va modifica doar una dintre insuline (de preferat iniţial insulina cu acţiune rapidă).
- Nu se recomandă schimbarea zilnică a dozelor de insulină (bineînţeles, există şi excepţii: zile de boală, modificări de program etc.).
- Adaptarea dozelor de insulină trebuie să fie în acelaşi timp:
  - *retrospectivă* (în funcţie de experienţa zilelor precedente),
  - *compensatorie* (în funcţie de valorile glicemice de moment)
  - *anticipativă* (în funcţie de regimul alimentar şi efortul fizic ce se prevăd),
- În caz de hipoglicemie, aceasta se corectează imediat prin ingestia de glucide rapide ± lente şi se scade doza de insulină responsabilă de această hipoglicemie (în cazul în care nu s-a evidenţiat o altă cauză: exerciţiu fizic, alimentaţie insuficientă), începând chiar din a doua zi.
- *Neadaptarea profilactică a dozei de insulină în cazul unei hipoglicemii uşoare*

sau asimptomatice va fi cauză de hipoglicemie severă în zilele următoare (la aceeaşi oră din zi).

- În caz de hiperglicemie:
  - hiperglicemie moderată ± cetonurie, trebuie făcută imediat o adaptare compensatorie a dozei de I.R sau mărirea distanţei dintre injecţie şi masă (în funcţie de valoarea glicemiei).
  - în caz de hiperglicemii prelungite cu cetoză, se impune suplimentarea cu IR 10 – 20 % din doza zilnică, administrată din 3 în 3 ore în funcţie de glicemie şi persistenţa cetozei.
  - dacă hiperglicemia se menţine 2 – 3 zile la aceeaşi oră, se va face adaptarea profilactică, crescând insulina responsabilă de această hiperglicemie.
- În caz de infecţii, necesarul insulinic creşte. Dacă starea de boală este însoţită de tulburări digestive, este necesară internarea, cu administrarea de IR în perfuzie cu glucoză, asigurându-se astfel şi aportul energetic, până la refacerea toleranţei digestive.
- În caz de efort fizic planificat şi susţinut, doza de insulină se poate scădea (în funcţie de vârsta şi intensitatea efortului) cu 2-4 ui, uneori chiar mai mult.

7. Ghid pentru adaptarea dozelor de insulină, în funcţie de schema de tratament utilizată

7.1 Schema cu injecţii multiple de insulină – bazal prandial terapia (BPT)

Este ideală pentru perioada de debut şi în adolescenţă.

Această schemă este propusă cazurilor de diabet dezechilibrat, şi este cel mai bine acceptată de către adolescenţi, cărora le oferă o mai mare libertate în privinţa orarului meselor, conţinutul lor de glucide, cu condiţia adaptării dozei de insulină în funcţie de glicemie şi glicozurie.

Cu această schemă se poate renunţa uneori la gustările intermediare în cazul în care insulina prandială este I.R. În cazul folosirii analogilor de insulină numărul de mese se reduce la 3 mese pe zi.

Structuri posibile ale schemei BPT:

Dimineaţa	Prânz	Seara	Ora 23
I.R	I.R	I.R	I.I
I.R + I.I	I.R	I.R	I.I
I.R + I.I	I.R + I.I	I.R	I.I

Situaţii practice de adaptare a dozelor de insulină

Dimineaţa

- *Hiperglicemie*

La fel ca în toate schemele de tratament cu insulină, glicemia de dimineaţă este rezultatul I.I injectată seara (ora 23 în această schemă).

Compensator:
- se creşte doza de IR ce urmează a fi injectată, sau
- se va amâna micul dejun cu mai mult de 30 de minute (în cazul în care programul permite) ± se va reduce cantitatea de glucide pe masă ± se masează locul de injecţie.

Profilactic:
- se va face o glicemie noaptea, la ora 3, şi se va ţine cont şi de rezultatul autocontrolului urinar în funcţie de care se va proceda:
  - ♦ glicemie mare la ora 3 - se va creşte doza I.I administrată la ora 23;
  - ♦ glicemie normală la ora 3 - fenomenului "dawn", se poate încerca creşterea dozei de I.I de la ora 23 cu 1-2 ui;
  - ♦ glicemie mică la ora 3 – fenomen Somogy , se va scădea doza I.I ora 23

• *Hipoglicemie*

Compensator:
- se vor administra glucide cu absorbţie rapidă, până la luarea micului dejun care se va lua imediat după administrarea insulinei;
- se va scădea doza de IR ce urmează a fi injectată, mai ales dacă se anunţă o zi cu activitate fizică mai intensă ca de obicei.

Profilactic:
- se va scădea doza de I.I administrată seara (ora 23).

Prânz

(Glicemia de la prânz este rezultatul acţiunii I.R de dimineaţă, sau I.I suprapusă pe sfârşitul acţiunii I.R de dimineaţă – în cazul în care dimineaţa se foloseşte amestec de insulină.)

• *Hiperglicemie*

Compensator:
- se va creşte IR ce urmează a fi injectată, cu 1-2 ui, până la 10% sau,
- se va distanţa prânzul faţă de momentul injecţiei ± se va scădea cantitatea de glucide ce urmează a fi primite ± se masează locul injecţiei.

Profilactic:
- se va creşte IR de a doua zi dimineaţa ;
- se va renunţa la gustarea de ora 10, mai ales în cazul în care activitatea fizică va fi minimă în prima parte a zilei.

• *Hipoglicemie*

Compensator:
- se va mânca imediat o cantitate mai mare de glucide la prânz.
- IR ce urmează a fi administrată se va scădea cu 1-2 ui.

Profilactic:
- dacă glicozuria este negativă, a doua zi dimineaţa se va scădea IR.
- dacă glicozuria este pozitivă, înseamnă că între orele 8 – 13 a fost o hiperglicemie > 180 mg% . A doua zi, se vor reduce glucidele de la micul dejun, în favoarea celor de la prima gustare, şi se menţine aceeaşi doză de insulină.

Seara

• *Hiperglicemie*

Compensator:

- se creşte IR ce urmează a fi injectată sau,
- se distanţează cina ± se scade cantitatea de glucide ce urmează a fi consumate.

Profilactic:

- se va creşte IR administrată a doua zi la prânz;
- dacă glicozuriile din timpul zilei au fost negative, se va avea în vedere introducerea unei I.I dimineaţa, în schema BPT cu o singură injecţie de I.I seara la ora 23. Dacă hiperglicemia se menţine, se poate încerca amestec de IR + I.I la prânz.

• *Hipoglicemie*

Compensator:

- se administrează un supliment de glucide cu absorbţie rapidă, în funcţie de valoarea glicemiei;
- insulina rapidă ce urmează a fi injectată se va administra imediat înainte sau după cină.

Profilactic:

- se scade IR a doua zi la prânz.

Înainte de culcare (ora 23)

(Glicemia la această oră este consecinţa I.R administrată seara)

• *Hiperglicemie*

Compensator:

- se face un supliment de insulină (1-2 ui sau mai mult, în funcţie de vârsta copilului şi valoarea glicemiei) în caz de hiperglicemie importantă;

Profilactic:

- se creşte IR administrată seara;

• *Hipoglicemie*

Compensator:

- se administrează supliment de glucide cu absorbţie rapidă în caz de hipoglicemie sub 50 mg% urmate de glucide cu absorbţie lentă, cu verificarea glicemiei la ora 24 ± la ora 3 noaptea.

Profilactic:

- în caz de hipoglicemie şi glicozurii pozitive în acest interval, se va scădea cantitatea de glucide la cină, în favoarea gustării de la ora 21;
- se scade I.R administrată seara.

7. 2 Schema cu 2 injecţii de insulină în amestec (I.R + I.I dimineaţa şi seara în amestec propriu, sau premixată)

Dimineaţa

• *Hiperglicemie*

(Glicemia de dimineaţă, este rezultatul acţiunii I.I injectată seara.)

Compensator:

- creştem IR ce urmează a fi administrată dimineaţa;
- reducem glucidele de la micul dejun şi/sau mărim timpul dintre injecţia de insulină şi micul dejun.

Profilactic:

Pentru o adaptare corectă, este necesar determinarea glicemiei la ora 3 noaptea, când putem avea 3 situaţii:

- glicemie mare – se creşte I.I de seară;
- glicemie normală – fenomen "dawn" – se are în vedere trecerea la o schemă de tratament cu I. R la ora 19 şi I.I ora 23;
- glicemie mică – fenomen Somogy – se scade doza I.I de seară.

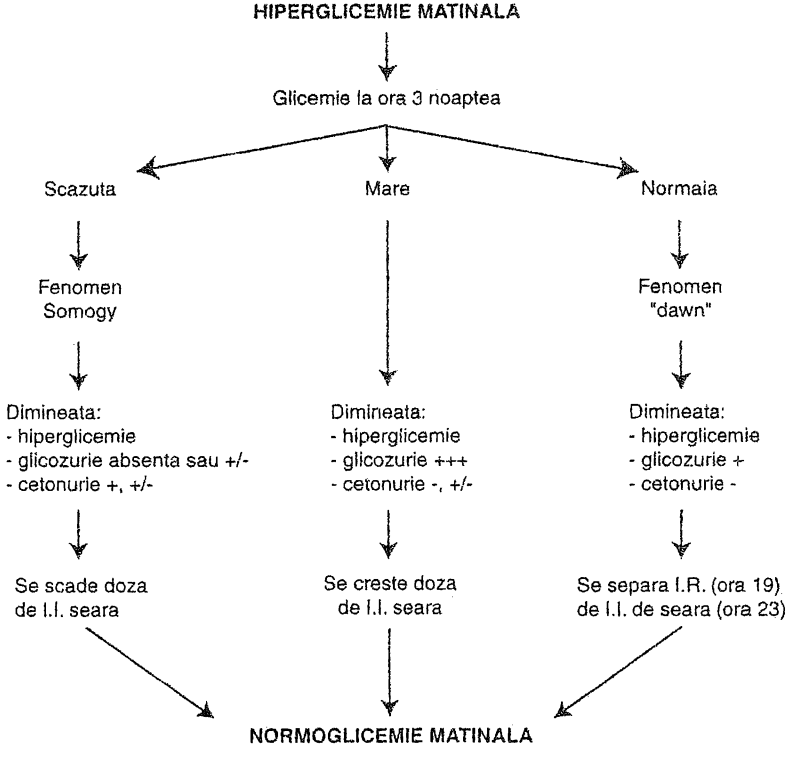


Fig. 10.6. Cauzele hiperglicemiilor matinale şi adaptarea dozelor de insulină

- *Hipoglicemie*

Compensator:

- se reduce timpul dintre micul dejun şi injecţia de dimineaţă şi/sau se administrează glucide cu absorbţie rapidă.

Profilactic:
- se scade doza de I.I administrată seara.

Prânz

• *Hiperglicemie*

(Glicemia de la prânz este rezultatul acţiunii I.I, administrată dimineaţa, dar suprapusă pe sfârşitul acţiunii I.R de dimineaţă.)

Compensator
- un supliment de IR de până la 10% din doza zilnică de insulină, în cazul unor hiperglicemii > 250 mg%;
- reducem cantitatea de glucide la prânz.

Profilactic:
- se creşte doza de I.I administrată dimineaţa, sau dacă se menţine mai multe zile la rând această situaţie, se trece pacientul la o schemă cu trei injecţii (se adaugă I.R la prânz).

• *Hipoglicemie*

Este bine ca în asemenea situaţii să avem informaţii şi despre glicozuria de la prânz.
- în caz de **glicozurie pozitivă**, *se reduce cantitatea de glucide de la micul dejun care nu au putut fi metabolizate de I.R administrată dimineaţa, şi o creştem la prima gustare;*
- în caz de **glicozurii negative**, scădem IR administrată dimineaţa.

Seara

(Glicemia de seară, este rezultatul I.I administrată dimineaţa.)

• *Hiperglicemie*

Compensator:
- se va creşte doza de IR administrată seara.

Profilactic – atitudinea este diferenţiată în funcţie de valoarea glicemiei de la prânz
- în cazul în care glicemia la prânz a fost normală iar glicozuria a fost negativă, se va creşte I.I de dimineaţă,
- în cazul în care la prânz s-a înregistrat hiperglicemie, se va creşte mai întâi I.R de dimineaţă.

• *Hipoglicemie*

Compensator:
- aport imediat de glucide cu absorbţie rapidă ± (în funcţie de valoarea glicemiei);
- scăderea dozei de I.R ce urmează a fi injectată.

Profilactic:
- se va scădea doza de I.I administrată dimineaţa;

Înainte de culcare

(Glicemia de la această oră, este rezultatul acţiunii cumulate a insulinelor rapidă şi intermediară administrate seara)

- *Hiperglicemie sau hipoglicemie*

Compensator:

- în caz de glicemii peste 300 mg%, se vor administra 1 – 2 ui IR, în funcţie de vârsta copilului, sau se vor administra glucide, în caz de hipoglicemie.

Profilactic:

- a doua zi - seara, se va creşte, respectiv se va scădea doza de I.R.

7. 3 Schema "convenţională" cu 3 injecţii

Scheme posibile:

Dimineaţa	Prânz	Seara
I.R + I.I	I.R	I.R + I.I
I.R	I.R	I.R + I.I

Dimineaţa

- *Hiperglicemie sau hipoglicemie*

Aceleaşi atitudini prezentate la schema cu 2 injecţii de insulină.

(În toate schemele, glicemia de dimineaţă este rezultatul acţiunii insulinei de tip intermediar administrată seara sau la ora 23.)

Prânz

- *Hiperglicemie sau hipoglicemie* – ca la schema cu 2 injecţii de insulină.

Seara

- *Hiperglicemie*

Compensator:

- se va creşte IR ce urmează a fi injectată cu 1-2 ui, sau
- se va distanţa cina cu mai mult de 30 de minute.

Profilactic:

- în caz că glicozuria este pozitivă în a doua parte a zilei, se va creşte doza de IR administrată a doua zi la prânz,
- dacă nu au fost glicozurii pozitive în timpul zilei, se va avea în vedere introducerea unei I.I în amestec cu I.R dimineaţa.

- *Hipoglicemie*

Compensator:

- se administrează insulina chiar înainte de masă, sau se administrează un supliment de glucide.

Profilactic:

- se scade IR administrată a doua zi la prânz;

Înainte de culcare

(Această glicemie, este rezultatul I.R administrată seara.)

- *Hiperglicemie*

Compensator:

- în caz de hiperglicemie severă, se administrează un supliment de IR
- *Profilactic:*
- se creşte IR administrată seara, iar în cazul în care se foloseşte o insulină premixată, se înlocuieşte cu un tip de insulină premixată cu un % mai mare de I.R (în loc de Mixtard 30, - Mixtard 50).

- *Hipoglicemie*

Compensator:

- se dă un supliment de glucide cu absorbţie rapidă + cu absorbţie lentă, pentru a preveni o eventuală hipoglicemie în timpul nopţii.

Profilactic:

- se scade doza de I.R din amestec – a doua zi (seara).

8. Criterii de apreciere a calităţii urmăririi tratamentului DZ tip 1

- Absenţa semnelor de hiperglicemie;
- Hipoglicemii cu manifestări minime;
- Efectuarea zilnică a glicemiilor, în funcţie de schema terapeutică;
- Absenţa cetonuriei;
- Glicozurii absente sau discrete (5 – 10 g/l);
- Adaptarea zilnică şi corectă a dozelor de insulină;
- Alimentaţie echilibrată şi regulată;
- Activitate fizică zilnică, bine "dozată";
- Carnet de tratament completat la zi;
- Hemoglobina glicată (GHb A1) < 8,5%, iar HbA_{1c} < 7,4 % (media ± 3 DS);
- Creştere staturo – ponderală normală.

Bibliografie

***American Diabetes Association. Clinical practice and recommendations 1996. Diabetes Care 1996,19 (Supplement 1):1-118.

Aujard Y, Bourrillon A, Gaudelus J. – Pediatrie Ed. Marketing / Ellipses, Paris 1989, 209 – 215.

Bougneres PF, Landais P, Mairesse AM, Jais JP, Jos J, Peyraud J, Wieliczko MC, Chavoix P, Garandeau P, Asensi D, Ythier H, Rouland V, Mazoier T, Leturcq F, Raynaud E. Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. Diabetes Care 1993, 16: 94-102.

Dorchy H – " Maitrise de l' exercice physique et des sports chez les jeunes diabetiques" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 1/1999, 21 – 24.

Dorchy H- Autosurveillance de la glycosurie ou de la glycemie des enfants diabetiques. Presse Med. 1988,17:539-540.

Goldstein D E, Little R R, Lorenz R A et al. – "Tests of glycaemia in diabetes" – Diabetes Care 1995. 18, 896 – 909.

Hâncu N, Veresiu I.A. Diabetul zaharat Nutriţia Bolile metabolice.1999, Ed. National.

Heim J, Derrien G-"Surveillance pratique du diabetique insuline",La Revue du Practicien, tome XXX,nr.6 ,1980,241-244.

Holl Rw, Lang G, Grabert M, Teller W, Heinze E. Spatkomplikationen bei Diabetes mellitus-Beginnt die Prevention schon in der Kindheit? Monatsschr Kinderheilkd 143 (Suppl), 1995, 12-25,

Hürter P,-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin, 165-180; 295-310

Lestradet H – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques nr. 3 /1983, 113 – 117.

Lestradet H, Besse J, Grenet P. Le diabete de l`enfant et de l`adolescent S.A. Paris 1968.

Lestradet H, Dieterlen PH- L`enfant et son diabete. Nos enfants Privat Toulouse 1983

Lestradet H. – "Reflexion sur l'administration de l'insuline" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 1/1991, 3 – 4.

Lestradet H. "Reflexions sur la Glycémie" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes Nr. 1/1996 3.

Lestradet H. – "Diabète sucré et rythmes circadiens" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 1/1991, 6 – 8.

Robert J J – "Comment utiliser le carnet de traitement" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 2/1991, 13 – 24.

Robert J J – "L'hyperglycemie – l' hypoglycemie" Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 2/1987, 6 – 8.

Robert J J – "Les tehniques d' analyses" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 1/1996, 23 – 44.

Robert J J– "Que faire en cas d'hyperglycémie avec cétonurie" – Bulletin d' information de l' aide aux jeunes diabétiques Nr. 2/1997, I – VI.

CAPITOLUL XI

CETOACIDOZA DIABETICĂ

ADRIAN CRĂCIUN, IOANA MICLE
MARIA-MIHAELA MIHU

OBIECTIVELE CAPITOLULUI

1. Înţelegerea etiopatogeniei şi a principalelor evenimente fiziopatologice ale cetoacidozei diabetice (CAD).
2. Descrierea tabloului clinico-biologic şi a planului de monitorizare a pacientului cu CAD.
3. Explicarea principiilor generale care stau la baza terapiei CAD şi exemplificarea practică a diverselor scheme de tratament.
4. Cunoaşterea şi evitarea principalelor erori în tratamentul CAD.
5. Cunoaşterea principalelor complicaţii ale CAD, profilaxia şi tratamentul acestora.

1. Definiţie

Cetoacidoza diabetică se defineşte prin triada: hiperglicemie, cetoză şi acidoză metabolică. Ea reprezintă o perturbare a mecanismelor homeostatice normale, cu deprivarea organismului de principalul substrat energetic – glucoza.

2. Etiopatogenie

Homeostazia glico–lipidică este asigurată de interacţiunea mai multor hormoni, unii cu acţiune hipoglicemiantă şi hipolipemiantă (insulina), iar alţii cu acţiune inversă, denumiţi de aceea şi hormoni de contrareglare (glucagonul, catecolaminele, cortizolul şi hormonul de creştere). Asocierea deficitului relativ de insulină cu activitatea crescută a hormonilor de contrareglare conduce la apariţia CAD (Fig. 11.1.)

Insulina, secretată de celulele β-pancreatice reprezintă principalul hormon anabolizant al organismului, cu rol în sinteza moleculelor de stocare a energiei. În perioadele de post reducerea secreţiei de insulină permite mobilizarea substratului energetic.

Aceasta implică:

- scindarea glicogenului la glucoză (glicogenoliză);
- catabolismul proteic cu conversia aminoacizilor în glucoză (gluconeogeneză);
- catabolismul lipidelor în acizi graşi liberi care sub acţiunea acetil-CoA sunt metabolizaţi la nivelul ficatului în corpi cetonici (cetogeneza).

Creşterea concentraţiei de glucoză determină prin feed-back stimularea secreţiei de insulină, contribuind la reglarea întregului proces.

Acţiunea insulinei se exercită la nivelul întregului organism, cele mai importante fiind efectele asupra a trei organe ţintă:

- ficatul – creşte captarea glucozei din sângele portal, stimulează sinteza de glicogen (glicogenogeneza), inhibând glicogenoliza şi gluconeogeneza;
- musculatura scheletică – efectul insulinei fiind de favorizare a captării glucozei, stimulării sintezei proteice şi inhibiţia proteolizei;
- ţesutul adipos - creşte captarea de glucoză şi lipoproteine din sânge, stimulează lipogeneza inhibând totodată lipoliza.

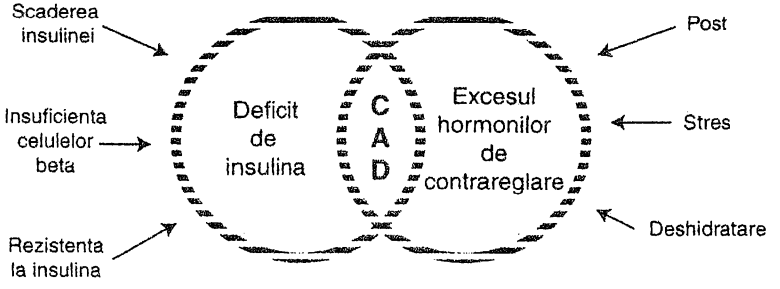


Fig. 11.1. Baza hormonală a apariţiei cetoacidozei diabetice (Dahlquist şi col.)

Hormonii de contrareglare antagonizează efectele insulinei. Secreţia lor este stimulată în condiţii de stres, crescând astfel necesarul de insulină. Scăderea glicemiei prin stimularea eliberării de insulină inhibă secreţia hormonilor de contrareglare, asigurând homeostazia glico-lipidică (figura 10-2).

La pacientul diabetic, deficitul relativ de insulină, accentuat în condiţii de stres nu se poate opune acţiunii hormonilor de contrareglare determinând apariţia cetozei şi acidozei metabolice.

Glucagonul secretat de celulele α-pancreatice creşte producţia de glucoză la nivel hepatic prin glicogenoliză şi gluconeogeneză. În condiţii de stres creşte producţia hepatică de corpi cetonici de aproximativ 300 de ori (Sacca), independent de concentraţia serică de acizi graşi liberi, stimulând totodată şi lipoliza. La pacientul cu CAD nivelul seric al glucagonului creşte de 400 – 500 de ori peste valoarea normală (Miles), fără ca acţiunea sa să poată fi contrabalansată de insulină. Rolul major al glucagonului în geneza CAD a fost demonstrat experimental pe animale, inhibarea secreţiei acestuia, determinând amânarea apariţiei şi scăderea severităţii CAD.

Adrenalina şi noradrenalina. Stimularea sistemului nervos simpatic prin stres, acidoză sau febră determină eliberarea de catecolamine, cu două consecinţe importante:

- creşterea glicemiei prin glicogenoliză şi gluconeogeneză hepatică;
- creşterea concentraţiei de acizi graşi liberi prin activarea lipazelor ţesutului adipos şi cetogeneză hepatică secundară.

La pacienţii diabetici hipersecreţia de catecolamine creşte glicemia de 5 – 7 ori mai mult decât în condiţiile unei secreţii normale de insulină (Sacca).

Cortisolul. Acţiunea cortisolului constă în principal în blocarea utilizării periferice a glucozei şi doar în mică măsură în stimularea producţiei de glucoză şi corpi cetonici.

Hormonul de creştere. Fără a influenţa acut metabolismul glio–lipidic, stimularea susţinută a hormonului de creştere (perioade prelungite de stres) determină accelerarea producţiei hepatice de glucoză şi stimularea lipolizei cu alimentarea cetogenezei hepatice (Press).

Deficitul de insulină singur va produce hiperglicemie şi cetoză, dar în general nu precipită apariţia CAD (nerespectarea regimului alimentar la un diabetic poate produce hiperglicemie) *dar pentru apariţia CAD este necesară asocierea hipoinsulinemiei cu hiperactivitatea hormonilor de contrareglare* (Foster).

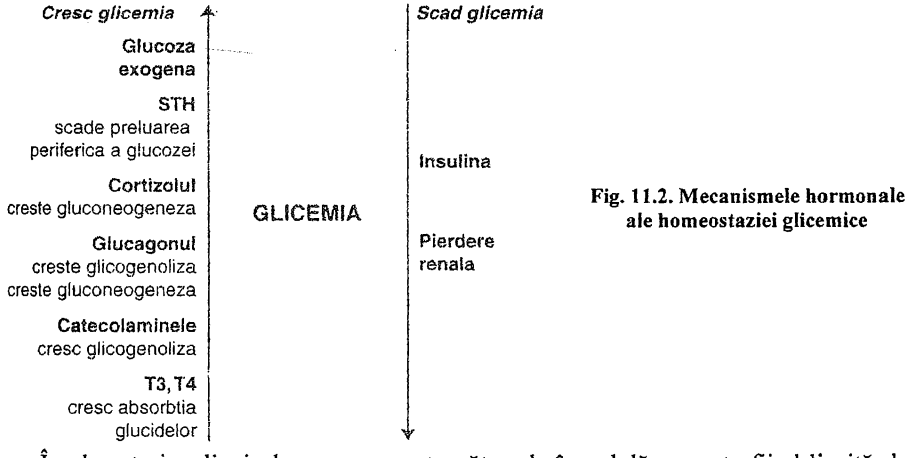


Fig. 11.2. Mecanismele hormonale ale homeostaziei glicemice

În absenţa insulinei glucoza nu poate pătrunde în celulă, aceasta fiind lipsită de principalul său substrat energetic. În consecinţă se produc o serie de modificări metabolice, amplificate de excesul hormonilor de contrareglare cu activarea lipolizei, gluconeogenezei şi cetogenezei în vederea generării de substrat energetic care să suplinească lipsa glucozei.

Scăderea utilizării periferice a glucozei, gluconeogeneza şi glicogenoliza conduc la hiperglicemie. Prin mobilizarea lipidelor serul devine lipemic, iar produşii finali ai cetogenezei (acidul acetoacetic şi β-hidroxi butiric) se acumulează în exces. Rezultă

o acidoză metabolică şi o producţie crescută de ioni de amoniu.

Principalele caracteristici ale metabolismului ţesuturilor în perioadele de prânz şi post sunt reprezentate în Tabelul 11.1. (Ram şi col.).

Tabelul 11.1. Evenimentele metabolice majore în perioadele de prânz şi post

Ţesutul	Prânz (insulină crescută)	Post (insulină scăzută)
Ficat	Depozitare de glucoză	Producţie de glucoză
	Sinteză de glicogen	Glicogenoliză
	Lipogeneză	Absenţa lipogenezei
	Absenţa cetogenezei	Cetogeneză
	Absenţa gluconeogenezei	Gluconeogeneză
Musculatură	Depozitare de glucoză	Nu se depozitează glucoză
	Oxidarea glucozei	Oxidarea acizilor graşi şi cetonelor
	Sinteză de glicogen	Glicogenoliză
	Sinteză proteică	Proteoliză cu eliberare de aminoacizi
Ţesut adipos	Depozitare de glucoză	Nu se depozitează glucoză
	Sinteză lipidică	Lipoliză cu eliberare de acizi graşi
	Depozitare de trigliceride	Nu se depozitează trigliceride

3. Fiziopatologie

Principalele tulburări fiziopatologice în CAD sunt reprezentate de hiperglicemie şi acidoză metabolică (Fig. 11.3.).

Hiperglicemia, consecinţa deficitului relativ sau total de insulină şi hiperactivităţii hormonilor de contrareglare conduce la diureză osmotică cu deshidratare şi pierderi electrolitice însemnate precum şi la hiperosmolaritate.

Acidoza metabolică este rezultatul sumării:

- activării cetogenezei la nivelul tuturor celulelor, dar predominent hepatic, datorită deficitului de insulină şi hipersecreţiei de glucagon;
- acidozei lactice – consecinţă a hipoperfuziei tisulare;
- scăderii eliminărilor renale de acizi organici ca urmare a alterării filtrării glomerulare.

Ea poate fi compensată până la un punct prin hiperventilaţie cu hipocapnie secundară.

Aceste modificări produc perturbări ale funcției renale, echilibrului hidro-electrolitic, sistemului nervos central, aparatului cardiovascular, motilității intestinale şi transportului de oxigen către țesuturi.

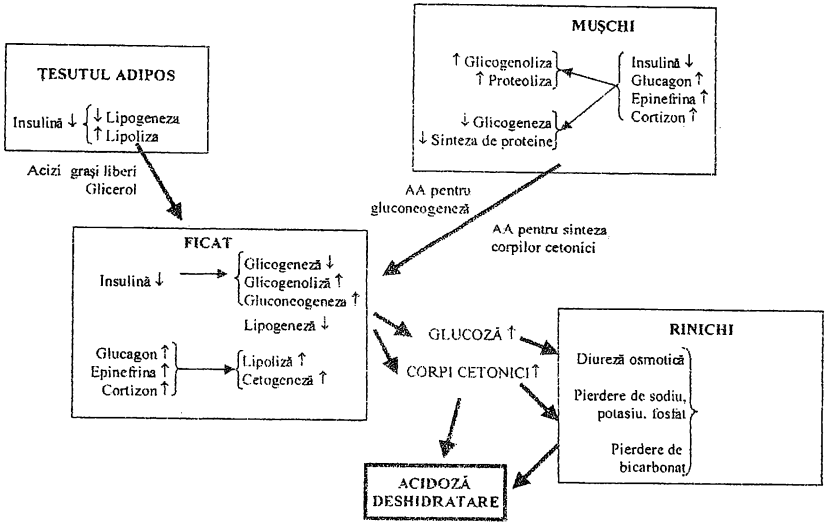


Figura 11.3. Fiziopatologia cetoacidozei diabetice (Hăulică)

3.1. Hiperglicemia şi consecințele ei

Funcția renală

În condiții normale, întreaga cantitate de glucoză filtrată glomerular este reabsorbită la nivelul tubului proximal. Creşterea glicemiei peste pragul de reabsorbție renală determină apariția glucozei în urină (glicozurie), antrenând secundar o diureză osmotică cu risc de deshidratare în absența unui aport hidric compensator.

Crearea unui gradient osmotic prin distribuirea glucozei doar în spațiul extracelular (cu deficit intracelular de glucoză), determină atragerea apei intracelulare în spațiul extracelular cu două consecințe:

- accentuarea deshidratării intracelulare;
- mascarea severității clinice a deshidratării prin menținerea unui pat vascular relativ stabil.

Fig. 11.4. Ilustrează faptul că atâta timp cât se păstrează funcția renală (cu FG ≥ 100 ml/min) glicemia nu creşte peste 300 mg% datorită glicozuriei. Odată cu scăderea FG, prin deshidratare, glicemia creşte progresiv peste 300 mg%.

Deshidratarea

Gradul deshidratării în CAD se corelează bine cu nivelul glicemiei, este în general între 100 – 150 ml per kg.

Hipovolemia contribuie la agravarea acidozei metabolice prin două mecanisme:
- scăderea filtrării glomerulare cu reducerea clearance-ului acizilor organici;
- alterarea perfuziei periferice cu producerea de acidoză lactică.

Se apreciază că aproximativ 25% din acidoza din CAD se datorează hipoperfuziei periferice, ea corectându-se prin reexpansionarea volemică (Zimmer).

Odată cu începerea rehidratării şi a tratamentului insulinic, scăderea glicemiei determină mişcarea apei din spaţiul extracelular în spaţiul intracelular cu posibilitatea agravării hipovolemiei în absenţa unui aport corespunzător de H_2O şi sodiu.

Sodiul

Pierderea urinară de Na în CAD este de 40–100 mMol/l (Owen), adică aproximativ 1/2 din concentraţia serică. În ciuda unei pierderi mai crescute de apă comparativ cu Na, pacientul cu CAD este hiponatremic datorită trecerii apei din sectorul intracelular (sărac în Na) în sectorul extracelular, precum şi prin mişcările ionice secundare acidozei metabolice cu pătrunderea sodiului intracelular şi ieşirea potasiului din celulă. Creşterea glicemiei cu 5,5 mMol/l determină o scădere a natremiei cu aproximativ 1,6 mMol/l.

Corecţia hiperglicemiei şi acidozei metabolice este urmată de mişcarea inversă a apei şi ionilor de Na şi K având drept consecinţă hipernatremia şi hipopotasemia .

Un alt factor de eroare în aprecierea natremiei îl constituie hipertrigliceridemia, deoarece Na se distribuie doar în fracţiunea apoasă a serului.

Corecţia sodiului seric în timpul perioadelor de hiperglicemie se poate realiza după formula (glicemia este exprimată în mg%):

$$Na^+ = Na^+ măsurat + [1,6 \times (Glicemia - 100) : 100]$$

Dacă glicemia este exprimată în mMol/l formula devine:

$$Na^+ = Na^+ măsurat + [1,6 \times (Glicemia - 5,5) : 5,5]$$

Potasiul

Deficitul de K în CAD este sever. Pierderea de K se realizează în principal prin urină, ca urmare a diurezei osmotice cât şi creşterii secreţiei de aldosteron (stimulată de hipovolemie). Pierderi suplimentare de K se realizează prin vărsături. Acidoza metabolică determină o redistribuire a ionilor de potasiu şi sodiu între spaţiul intra şi extracelular, cu ieşirea potasiului din celulă, corectând concentraţia serică a acestuia, dar agravând totodată deficitul intracelular.

Scăderea filtrării glomerulare, acidoza metabolică şi redistribuirea apei între spaţiul intra şi extracelular fac ca în fazele iniţiale ale tratamentului nivelul seric al potasiului să fie normal sau crescut. Odată cu terapia de rehidratare şi începerea administrării de insulină poate apare hipopotasemia prin:
- diluţia potasiului seric;
- creşterea eliminărilor urinare ca urmare a ameliorării filtrării glomerulare;
- pătrunderea potasiului intracelular în urma corecţiei acidozei metabolice şi administrării de insulină.

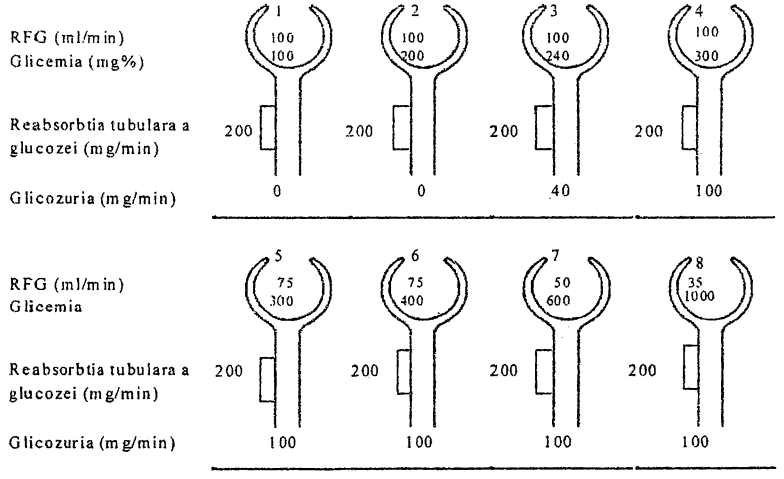


Fig. 11.4. Relaţia dintre filtrarea glomerulară, reabsorbţia tubulară şi excreţia renală a glucozei la diferite valori ale glicemiei. Primul nefron ilustrează situaţia unui subiect euglicemic, iar ceilalţi situaţia din diabetul zaharat.

Reabsorbţia tubulară maximă este estimată la 200 mg/min. Excreţia urinară a glucozei poate fi determinată prin diferenţa dintre glucoza filtrată (FG x Glicemie x 100) şi cea reabsorbită (Elliot)

Principalele consecinţe ale tulburărilor în homeostazia potasiului sunt reprezentate de apariţia tulburărilor de ritm cardiac şi ileusul paralitic.

Hiperpotasemia determină apariţia unor modificări ECG în funcţie de concentraţia serică, reprezentate de: unde T înalte, lărgirea complexelor QRS, până la asistolie.

Hipopotasemia se însoţeşte de apariţia undelor U pe ECG, iritabilitate miocardică cu apariţia ectopiilor ventriculare, fibrilaţie ventriculară.

Deşi administrarea de potasiu în primele două ore de tratament (de refacere a volumului circulant şi restabilire a funcţiei renale) poate fi amânată, prezenţa unei valori normale sau chiar o uşoară hiperkaliemie după acest interval de timp, nu trebuie să oprească medicul de la administrarea de K în perfuzie în orele următoare (Beer).

Fosfatul

În ciuda unor valori serice normale sau chiar uşor crescute, în CAD există o depleţie severă a fosfatului intracelular (Keller). Odată cu începerea terapiei se produce o scădere a nivelului seric al fosfatului.

Consecinţele depleţiei de fosfat:

- inhibiţia metabolismului oxidativ, cu scăderea concentraţiei 2,3-difosfogliceratului (2,3-DPG) eritrocitar şi în consecinţă reducerea eliberării de oxigen spre ţesuturi. Această deviere la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei este compensată în CAD de prezenţa acidozei metabolice care deviază curba de disociere la dreapta (efect Bohr), protejând ţesuturile de

hipoxie (Bellingham); depresia sistemului nervos central, scăderea forței musculare și disfuncții ale miocardului apar doar la concentrații serice sub 0,5 – 1 mEq/l, valori care nu se ating de obicei în CAD.

Asocierea deficitului de 2,3 DPG cu devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei prin corecția prea bruscă a acidozei metabolice poate duce la hipoxie cerebrală precipitând apariția edemului cerebral.

Azotemia

Disfuncția renală și hipercatabolismul proteic determină în majoritatea cazurilor creșteri moderate și tranzitorii ale retenției azotate.

Falsa creștere a creatininei serice se datorează și tehnicii de dozare a creatininei (metoda cu picrat alcalin) care detectează și cetoacetatul seric.

Substanțele osmotic active

Fixarea rigidă a creerului la nivelul cutiei craniene nu permite modificări de volum, atât în sensul creșterii cât și al reducerii volumului cerebral. De aceea în cursul deshidratărilor intracelulare prin hiperosmolaritate extracelulară (indusă de sodiu, glucoză sau uree) la nivelul creerului are loc sinteza unor substanțe osmotic active (denumite și osmoli idiogenici), care previn scăderea volumului cerebral și riscul ruperii sinusurilor venoase cu formarea de hematoame subdurale. În condiții de hiperglicemie aceste substanțe sunt reprezentate în principal de produși glicolitici ai căii poliol, fructoză, sorbitol și alți produși de metabolism ai glucozei.

Cu efect protector cerebral în stările de hiperosmolaritate, substanțele osmotic active stau la baza edemului cerebral care apare în cursul terapiei CAD (Matz).

3.2. Acidoza și consecințele ei.

Bicarbonatul

Nivelul seric al bicarbonatului este întotdeauna scăzut în CAD, deoarece bicarbonatul extracelular reprezintă prima linie în tamponarea acidozei metabolice. Odată cu administrarea insulinei, la nivelul ficatului și țesuturilor, corpii cetonici și acidul lactic sunt metabolizați în bicarbonat.

Pierderea de bicarbonat și corpi cetonici prin urină poate induce apariția unei acidoze hipercloremice, evidențiată odată cu începerea tratamentului.

Deși mult utilizat în trecut, studii mai recente evidențiază că majoritatea pacienților își corectează acidoza fără a necesita suplimentarea de bicarbonat intravenos (Androgrue).

De aceea în prezent utilizarea de bicarbonat își are indicația doar în acidozele severe cu pH<7,1 când nu mai apare polipneea compensatorie, sau atunci când acidoza persistă în ciuda ameliorării celorlalte dezechilibre metabolice fiind probabil întreținută de o infecție supraadăugată care a precipitat apariția CAD.

În aceste condiții principalul răspunzător de acidoză este acidul lactic și nu corpii cetonici.

Acidoza lactică

Rezultat al metabolismului anaerob al glucozei, lactatul este sintetizat de fiecare țesut al organismului. Totuși cei 15-20 mMol/kg sintetizați zilnic provin în principal de la nivelul țesutului muscular, tegumentelor, eritrocitelor, creerului și tractului digestiv (Kety).

În condiții bazale există un echilibru între rata de producție și utilizarea acidului lactic prin conversia acestuia în cadrul căii gluconeogenetice la glucoză. Degradarea acidului lactic se realizează 2/3 în ficat și 1/3 la nivelul rinichilor.

Acidoza lactică secundară hipoxiei rezultă prin dezechilibrul dintre producția crescută de acid lactic în principal la nivelul țesutului muscular și tractului gastro-intestinal, și scăderea capacității de metabolizare la nivelul ficatului și rinichilor.

Cetoacidoza

Principalii corpi cetonici responsabili de cetoacidoza din CAD sunt acidul β-hidroxibutiric și acidul acetoacetic.

Sinteza corpilor cetonici parcurge următoarele etape (Fig. 11.5.):

- La nivelul țesutului adipos trigliceridele sunt metabolizate la acizi grași liberi (AGL).
- AGL sunt transportați în ficat unde la nivelul citosolului hepatocitelor sunt convertiți în acil-CoA. Aceasta pătrunde în mitocondrii sub forma esterilor de carnitină fiind oxidată și transformată în acetil-CoA.
- Acetil-CoA împreună cu acetoacetil-CoA formează β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA care ulterior disociază formând acetoacetatul și acetil-CoA.
- În prezența NADH-ului acetoacetatul este convertit la β-hidroxibutirat. Rata interconversiei între acetoacetat și β-hidroxibutirat depinde de starea oxidoreducătoare a celulei. *În CAD există o stare redox scăzută, ceea ce favorizează acumularea de βhidroxibutirat, raportul βhidroxibutirat/ acetoacetat crescând de la 3/1 (normal) la 7/1 sau chiar 15/1. Această particularitate este importantă deoarece determinarea corpilor cetonici prin reacții colorimetrice (folosind ca reactiv nitroprusiatul) nu măsoară decât acetoacetatul determinând o subestimare importantă (până la 1/15) a cantității totale de corpi cetonici.*

Ameliorarea stării redox a celulei odată cu începerea terapiei, duce la conversia β-hidroxibutiratului la acetoacetat, reacțiile colorimetrice indicând o falsă agravare a stării de cetoză (Ram).

Efectul metabolic net al formării corpilor cetonici este reprezentat de acumularea de cetoanioni și generarea de trei ioni de hidrogen pentru fiecare moleculă de triglicerid metabolizată la corpi cetonici.

Rezultată din decarboxilarea neenzimatică a acetoacetatului, acetona este un component neutru, care nu afectează pH-ul sanguin, în schimb importanța sa clinică în diagnosticul CAD este esențială prin mirosul caracteristic pe care îl emană prin eliminarea sa pe cale respiratorie și urinară.

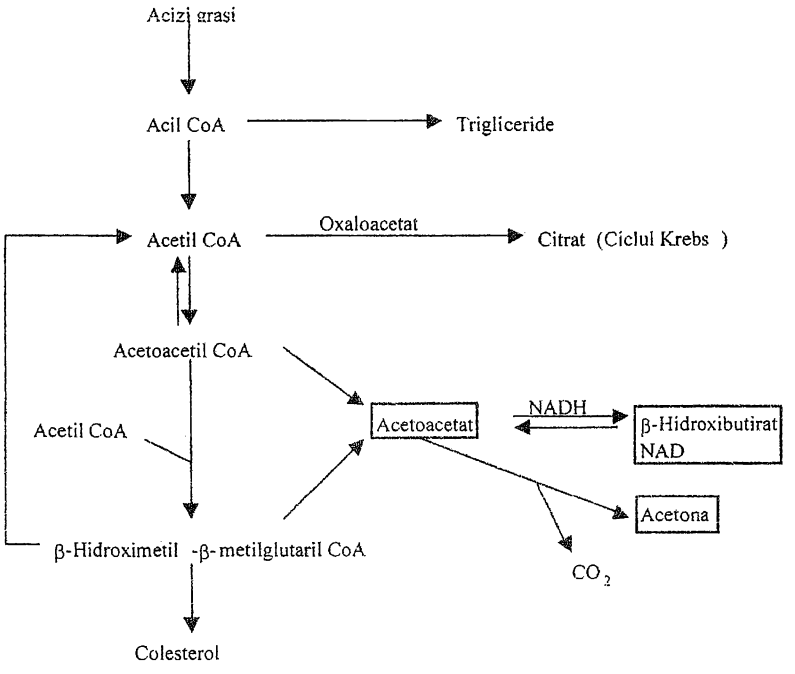


Fig. 11.5. Sinteza corpilor cetonici

Sistemul nervos central

Acidoza metabolică stimulează centrul respirator cu creşterea frecvenţei respiratorii (respiraţie de tip Kussmaul) şi hipocapnie secundară.

Scăderea $paCO_2$ sub 25 mmHg se însoţeşte de vasoconstricţie cerebrală importantă şi implicit scăderea fluxului sanguin cerebral (Kety).

În condiţiile scăderii pH-ului arterial sub 7,2 – 7,1 polipneea nu mai poate compensa acidoza metabolică, fiind necesară corecţia acesteia parenteral.

Datorită prezenţei barierei hematoencefalice, cu permeabilitate scăzută pentru ionii de bicarbonat şi H^+, creerul este relativ bine protejat în condiţii de acidoză metabolică severă. Dioxidul de carbon difuzează rapid în şi din sistemul nervos central, astfel că în ciuda acidozei metabolice sistemice, pH-ul cerebral este menţinut în limite normale, sau poate fi prezentă o uşoară alcaloză, secundară hipocapniei. Nu aceeaşi situaţie este întâlnită în acidoza respiratorie, în care creşterea pCO_2 se însoţeşte de acidoză cerebrală severă.

Această protecţie a creerului faţă de acidoza metabolică severă explică păstrarea stării de conştienţă în condiţiile unui pH sistemic extrem de scăzut.

Relaţia dintre pH-ul sistemic, pH-ul cerebral şi starea de conştienţă este reprezentată în Fig. 11.6. (Posner)

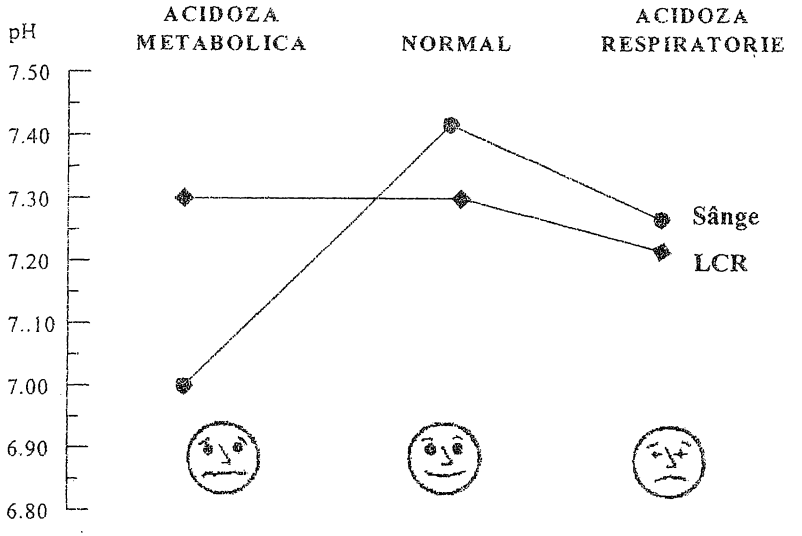


Fig. 11.6. Relaţia dintre acidoza sistemică, pH-ul şi funcţia sistemului nervos central. În acidoza metabolică pH-ul lichidului cefalorahidian este aproape normal, în timp ce în acidoza respiratorie este mult scăzut. Starea de conştienţă profund afectată în acidoza respiratorie este aproape normală în acidoza metabolică.

Există de asemenea şi o protecţie *energetică* a creerului caracterizată prin:

- pătrunderea glucozei în celula nervoasă nu are nevoie de prezenţa insulinei, motiv pentru care în starea de deficit insulinic, când la nivelul celorlalte celule din organism se apelează la cetogeneză sistemul nervos central poate utiliza glucoza ca sursă de energie;
- există şi zone la nivelul sistemului nervos central care pot utiliza corpii cetonici ca sursă de energie;

Aceasta explică păstrarea stării de conştienţă în condiţii de deficit insulinic, spre deosebire de episoadele hipoglicemice când semnele neurologice apar la o glicemie sub 50 mg%.

Funcţia cardio – vasculară

Alterarea funcţiei cardiovasculare în acidoza metabolică este consecinţa deprimării centrului vasomotor, a tonusului musculaturii netede arteriolare, precum şi a efectului inotrop negativ prin alterarea directă a contractilităţii miocardice.

Dacă în stadiile iniţiale aceste efecte sunt compensate de stimularea concomitentă a secreţiei de catecolamine şi a stimulării adrenergice a circulaţiei, precum şi de creşterea în condiţii de acidoză a fracţiunii ionizate a calciului plasmatic, în acidoza severă mecanismele compensatoare devin insuficiente pentru a contrabalansa efectul supresor direct al acidozei.

Ileusul paralitic şi distensia gastrică

Sunt consecinţa acidozei metabolice severe şi deplecţiei de potasiu şi explică distensia abdominală şi vărsăturile din CAD.

4. Tabloul clinic

Este urmarea dezechilibrelor endocrino-metabolice care caracterizează CAD (Fig. 11.7.)

Semne şi simptome:

- principalele simptome care trebuie să îndrepte atenţia medicului spre CAD sunt reprezentate de asocierea ***astenie - poliurie – polidipsie.*** Amploarea acestora depinde de severitatea hiperglicemiei şi durata bolii;
- anorexia, greţurile, vărsăturile şi durerile abdominale (uneori luând aspectul abdomenului acut chirurgical) sunt în principal consecinţa cetonemiei;
- ileusul paralitic şi dilataţia gastrică, (cu risc crescut de aspiraţie) sunt consecinţa deplecţiei de potasiu;
- polipneea sau respiraţia Kussmaul relevă efortul respirator de compensare a unei acidoze metabolice severe;
- alterarea stării de conştienţă este variabilă, doar 10% din pacienţii cu CAD fiind comatoşi.

Examenul clinic relevă:

- halena acetonemică;
- hipotermie, frecvent întâlnită în CAD. Hipertermia trebuie considerată ca un semn important de infecţie şi tratată corespunzător.
- polipnee sau respiraţie Kussmaul în funcţie de severitatea acidozei metabolice;
- tahicardia este frecvent prezentă, dar datorită deshidratării predominent intracelulare tensiunea arterială are de obicei valori normale;
- diminuarea turgorului depinde de gradul de deshidratare;
- hiporeflexia este de obicei asociată hipopotasemiei;
- în forme severe de CAD pot apare hipotonie, stupor, comă, necoordonarea mişcărilor globilor oculari, midriază fixă şi moarte.

5. Tabloul biologic

- Glicemia este în general peste 300 mg%, deşi variaţiile pot fi foarte mari, de la valori apropiate de normal la hiperglicemii severe, caracteristice comelor cetoacidozice.

• Nivelul seric al glicemiei se corelează bine cu funcţia renală.

- Osmolaritatea serului este crescută atingând valori de până la 340 mOsm/kg.
- Dozarea corpilor cetonici serici arată valori mult crescute, peste 3 mMol/l, dar

în forme severe pot ajunge până la 30 mMol/l (valorile normale se situează sub 0,15 mMol/l). Raportul β-hidroxibutirat/ acetoacetat este de 3:1 (forme uşoare) până la 15:1 (forme severe). Deoarece testele pe bază de nitroprusiat reacţionează doar în prezenţa acetoacetatului, o cetonurie scăzută determinată cu aceste teste nu reflectă gravitatea cetozei. Odată cu administrarea insulinei, β-hidroxibutiratul este convertit în acetoacetat, testele pentru cetonurie indicând o agravare paradoxală a cetozei.

- Ionograma serică poate evidenţia:
  - Normonatremie sau hiponatremie de diluţie. Hipertrigliceridemia constituie un factor de eroare în aprecierea hiponatremiei.
  - Deşi există un deficit sever de potasiu valorile serice la internare pot fi normale sau chiar uşor crescute, la aceasta contribuind:
    - scăderea eliminării urinare prin reducerea filtrării glomerulare;
    - trecerea potasiului în spaţiul extracelular datorită acidozei metabolice.
  - Fosfatemia poate fi iniţial normală, dar ca şi în cazul potasiului, nu reflectă deplefia de fosfat care apare invariabil în CAD.
- Probele de retenţie azotată (ureea, creatinina şi acidul uric) pot avea iniţial valori crescute prin reducerea filtrării glomerulare şi hipercatabolism proteic.
- Hemoglobina şi hematocritul sunt de regulă crescute, reflectând starea de deshidratare.
- Leucocitoza (15.000 – 20.000 /mm^3) cu predominenţa neutrofilelor şi a formelor tinere se întâlneşte frecvent în CAD ca rezultat al stresului metabolic, fără a putea fi considerată un marker al infecţiei.
- Acidoza metabolică este caracterizată prin pH arterial sub 7,3 şi scăderea bicarbonatului plasmatic sub 15 mMol/l. Acidoza hipercloremică poate apare după terapia intravenoasă, clorul fiind invariabil supracorectat.
- Gazele arteriale evidenţiază o presiune parţială a oxigenului (aO_2) peste 95 mmHg, cu scăderea $PaCO_2$ sub 30 mmHg datorită hiperventilaţiei.

6. Diagnostic pozitiv, stadializare

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza:

- anamnezei:
  - poliurie
  - polidipsie
  - astenie
  - anorexie
  - scădere ponderală
  - greţuri
  - vărsături
- examenului clinic:
  - alterarea stării generale până la comă
  - halena acetonemică
  - hipotermie

- deshidratare
- polipnee, respiraţie Kussmaul
- tahicardie
- ileus paralitic
- hiporeflexie

• tabloului biologic:
- hiperglicemie
- glicozurie
- cetonurie
- acidoză metabolică

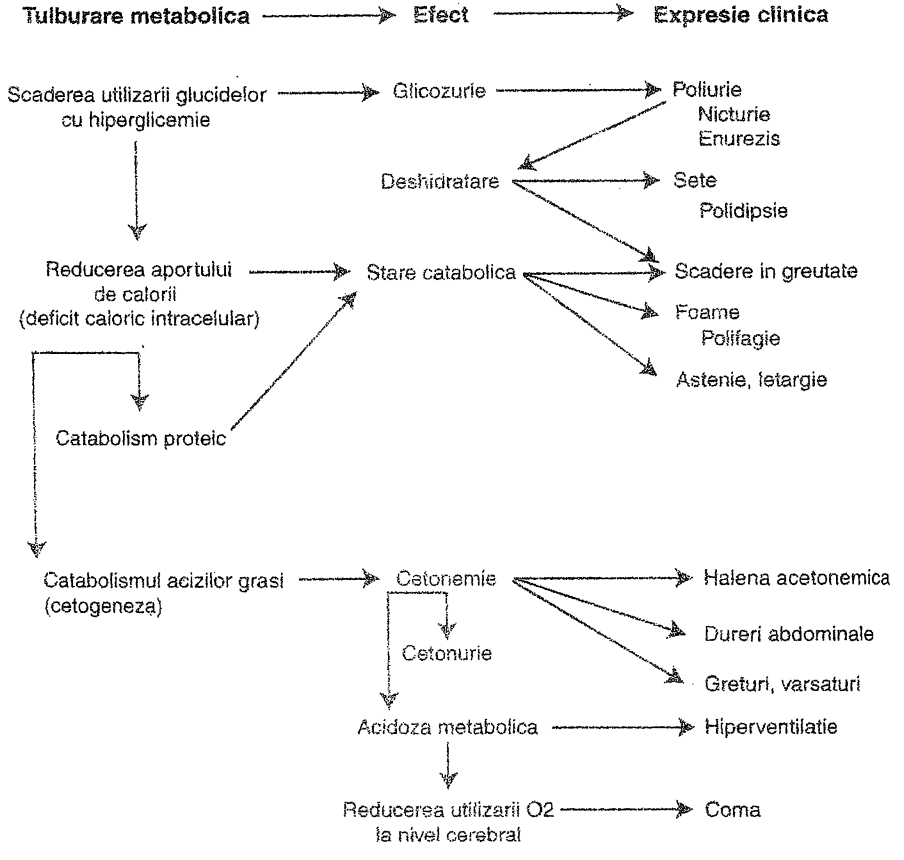


Fig. 11.7. Simptomatologia CAD prin prisma tulburărilor metabolice

După gravitatea tabloului clinico – biologic se pot distinge diferite stadii de gravitate ale cetoacidozei:

- cetoacidoză incipientă
- cetoacidoză moderată
- cetoacidoză avansată (precomă)
- cetoacidoză severă (comă)

Principalele caracteristici clinico-biologice ale acestor stadii sunt descrise în Tabelul 11.2.

Tabelul 11.2. Stadializarea cetoacidozei diabetice

Stadiul (după Assal)	Stadiul	pH	CO_2	Baze exces	Glicemie (mg%)	Semne clinice
Cetoză	Cetoză incipientă	>7,35	26-21	-2 → -5	300-400	Astenie Poliurie Polidipsie
	Cetoză moderată	7,35-7,31	20-16	-5 → -10		Astenie Anorexie Halenă acetonemică Poliurie Polidipsie
Cetoacidoză	Cetoză avansată (precomă)	7,30-7,20	15-10	-10 → - 15	600-800	Anorexie Epigastralgii Vărsături Halenă acetonemică Deshidratare Poliurie Polidipsie Respirație Kussmaul
Comă cetoacidozică	Cetoză severă (comă)	<7,20	10	> -15	>800	Halenă acetonemică Respirație Kussmaul Deshidratare severă Hipotermie Tahicardie Hipotensiune Hipotonie Hiporeflexie Comă

7. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial este ușor de făcut în prezent când determinarea glicemiei, glicozuriei, cetonuriei se poate face la patul bolnavului, cu rezultate obținute în câteva minute. Din acest motiv înșirarea tuturor posibilităților de diagnostic diferențial are un caracter pur teoretic.

7.1. Diagnosticul diferențial al comei cetoacidozice cu come de alte etiologii:

Implică în primul rând diagnosticul diferențial cu coma hipoglicemică la un bolnav cu DZ tip 1 cunoscut (Tabelul 11.3.)

La bolnavul Cu DZ tip 1 cunoscut, în situația în care nu se poate face diagnosticul diferențial între coma hipo și hiperglicemică (determinarea de urgență a glicemiei cu glucometrul) trebuie efectuată glucoză 33% (50%) i.v. Deoarece:

- administrarea de glucoză este salvatoare în cazul comei hipoglicemice;
- creșterea glicemiei nu este semnificativă în cazul comei hiperglicemice (50-100 mg% față de glicemia anterioară).

De asemenea trebuie avute în evidență în special în DZ tip 1 la debut *comele de alte etiologii* (Tabelul 11.4)

7.2. Diagnosticul diferențial al simptomelor de debut care pot mima:

- abdomenul acut chirurgical - este important a se efectua glicemia și cetonuria la orice copil cu abdomen acut chirurgical, de rutină, alături de timpul de sângerare și de coagulare;
- toxicoza sugarului - deshidratarea apare în contextul unei boli diareice, este indicată efectuarea glicemiei și cetonuriei în cazurile de deshidratere severă (mai ales fără vărsături și diaree);
- encefalite - hiperglicemia poate fi secundară suferinței neurologice, dar nu e așa de importantă ca în CAD, predomină simptomatologia neurologică, de obicei în context febril;
- cetoze de alte etiologii - glicemia este normală, nu există glicozurie.

7.3. Diagnosticul diferențial al sindromului poliurie - polidipsie:

- diabetul insipid hipofizar sau nefrogen - glicemia este normală, densitatea urinară < 1010, osmolaritate urinară normală.

7.4. Diagnosticul diferențial al sindromului hiperglicemie - glicozurie:

Tabelul 11.5. Prezintă principalele cauze de hiperglicemie tranzitorie la nou născut, sugar și copil.

Tabelul 11.3. Elemente de diagnostic diferențial între coma hiperglicemică și cea hipoglicemică

Caracteristici	Coma hiperglicemică	Coma hipoglicemică
Aspectul general	Copil grav bolnav	Copil sănătos care a leșinat
Circumstanțe de apariție	DZ necunoscut până în prezent DZ cunoscut, neglijat Infecție intercurentă Traumatisme Stres psihic	DZ cunoscut, tratat cu doze mari de insulină Aport alimentar scăzut Vărsături sau limitarea aportului alimentar Efort fizic crescut
Modalitatea de instalare	Progresiv	Brusc
Semne premonitorii	Anorexie Vărsături Polipnee Dispnee Somnolență Obnubilare	Foame Tremurături Transpirații abundente Tulburări vizuale (diplopie, vedere încețoșată) Iritabilitate, tulburări emoționale Confuzie mentală
Examenul clinic Tegumente Extremități Tensiunea arterială Pupilele ROT Semne piramidale Alte semne clinice	 Uscate Pliu cutanat persistent - SAD>10% Reci Cianotice Hipotensiune Midriază, în funcție de profunzimea comei Deprimate Absente Vărsături Polipnee acidotică SAD cu diureză păstrată Colaps	 Umede Pliu cutanat elastic Fără SAD Reci Normală sau crescută Midriază precoce Accentuate, Hiperkinetice Prezente Absența vărsăturilor Respirație normală Convulsii Mioclonii
Investigații biologice	Hiperglicemie Glicozurie Cetonurie Acidoză metabolică	Hipoglicemie Fără glicozurie Fără cetonurie Fără acidoză metabolică

Tabelul 11.4. Diagnosticul diferențial al comei cetoacidozice

Come de alte etiologii	Elemente de diferențiere
Intoxicații medicamentoase (în principal intoxicația salicilică cu care are în comun poliuria, acidoza, deshidratarea)	• În cadrul unui tratament cunoscut • În intoxicațiile accidentale, stare comatoasă apărută brusc, în plină stare de sănătate
Meningoencefalite sau alte cauze neurologice	• Febră • Predomină simptomatologia neurologică (convulsii) • Hiperglicemia nu este în concordanță cu gravitatea tabloului neurologic

Tabelul 11.5. Clasificarea hiperglicemiilor tranzitorii

I. Hiperglicemii tranzitorii prin insuficienta dezvoltare a pancreasului endocrin (diabetul tranzitor al nou-născutului)
II. Hiperglicemiile tranzitorii prin suprasolicitarea pancreatică
1. Aport excesiv de glucoză intravenos
a) alimentația intravenoasă hiperosmolară, hiperglucidică
b) hemodializă
2. Medicație hiperglicemiantă
a) corticoterapie
b) diuretice tiazidice
c) diuretice netiazidice (clortalidona)
III. Hiperglicemiile tranzitorii prin inhibiție pancreatică
1. Tratament cu diazoxid
2. Tratament cu fenitoin
IV. Hiperglicemii tranzitorii prin stres (hiperadrenergice)
1. Traumatisme craniene și accidente vasculare cerebrale
2. Meningoencefalite microbiene sau virale
3. Infarct miocardic
4. Pancreatite acute
5. Arsuri
6. Deshidratări acute hipernatremice
7. Șoc termic
8. Colaps cardiovascular
V. Hiperglicemii tranzitorii prin scăderea consumului periferic de glucoză
1. Hipotermie indusă
2. Anestezie
3. Hipoxie acută

8. Managementul CAD

8.1. Obiectivele terapiei CAD

Principalele obiective ale terapiei CAD sunt reprezentate de:

- reechilibrarea hidro-electrolitică care cuprinde tratamentul stării de şoc, refacerea pierderilor patologice şi asigurarea necesarului zilnic;
- substituţia insulinică cu rol de tratament etiologic, administrarea insulinei:
  - favorizează pătrunderea glucozei în celule;
  - opreşte cetogeneza;
  - inhibă secreţia de hormoni hiperglicemianţi;
- corecţia acido – bazică prin:
  - insulinoterapie - realizează cuparea cetogenezei;
  - restabilirea perfuziei tisulare - opreşte producţia de acid lactic;
  - administrarea de bicarbonat;
- scăderea glicemiei prin:
  - Hidratare (refacere volemică) - favorizează reluarea diurezei şi concomitent a eliminării excesului de glucoză prin diureză osmotică,
  - Insulinoterapie;
- tratarea factorilor precipitanţi.

8.2. Principii generale de tratament

8.2.1. Reechilibrarea hidro-electrolitică

Corectarea stării de şoc

Prezenţa semnelor de şoc hipovolemic (tabelul 11.6.) impune refacerea de urgenţă a volumului circulant prin administrarea de NaCl 0,9% (Ser fiziologic) sau soluţie Ringer lactat.

Se administrează un bolus de 20 ml per kg urmată de reevaluarea pacientului. Persistenţa semnelor de şoc impun o nouă administrare de 20 ml/kg SF urmată de reevaluare. Datorită difuziunii rapide din teritoriul vascular în spaţiul extracelular SF realizează doar o expansiune volemică tranzitorie, fiind uneori necesare volume mari (60 – 80 ml/kg) pentru stabilizarea hemodinamică (Brink).

Administrarea de albumină umană sau soluţii coloidale de tipul Dextranului în CAD este controversată, întrucât acestea contribuie la refacerea volumului circulant cu preţul agravării deshidratării intracelulare.

Beneficiile resuscitării volemice sunt reprezentate de:

- scăderea glicemiei prin diluţie;
- refacerea perfuziei renale cu reluarea diurezei şi eliminarea unor cantităţi crescute de glucoză prin urină, contribuind astfel la scăderea glicemiei;
- ameliorarea debitului cardiac cu refacerea perfuziei periferice, stoparea metabolismului anaerob şi a producţiei de acid lactic.

În această etapă, nu se vor administra soluții hipotone, care prin scăderea prea brutală a osmolarității plasmatice pot induce apariția edemului cerebral.

Tabelul 11.6. Semne clinice de șoc

Parametrul clinic urmărit	Modificări patologice
Frecvența cardiacă	• Tahicardie
Perfuzia sistemică	
• Pulsul periferic	• Puls filiform
• Perfuzia tegumentelor	• Extremități reci, marmorate, timp de reumplere capilară peste 3 secunde
• Perfuzia SNC	• Conștienta alterată (conștient - răspunde la voce - răspunde la durere - nu răspunde)
• Perfuzia organelor vitale	• Diureza orară scăzută (<1 ml/kg/oră)
Tensiunea arterială	• Normotensiv - șoc compensat • Hipotensiv - șoc decompensat /

Soluția de Ringer lactat folosită de unii autori are avantajul unui conținut de clor mai scăzut decât serul fiziologic, prevenind instalarea acidozei hipercloremice (toate celelalte scheme de rehidratare hipercorectează clorul), dar și o osmolaritate mai scăzută (275 mOsm/l comparativ cu 308 mOsm/l în serul fiziologic). Cei 28 mMol/l de lactat se metabolizează lent în bicarbonat (Tabelul 11.7.).

Tabelul 11.7. Caracteristicile, avantajele și dezavantajele NaCl 0,9% și a soluției Ringer lactat

	NaCl 0,9%	Soluția Ringer lactat
Osmolaritate	308	275
Compoziție	Na = 154 mMol/l Cl = 154 mMol/l	Na = 130 mMol/l Cl = 109 mMol/l K = 4 mMol/l Ca = 3 mMol/l Lactat = 28 mMol/l
Avantaje	Mai ieftin Ușor accesibil Osmolaritate mai mare	Conținut de electroliți mai apropiat de valorile plasmatice Conținut mai scăzut de clor
Dezavantaje	Încărcare mare cu clor	Nu este întotdeauna disponibil Osmolaritate mai mică Contraindicat în IRA cu hiperpotasemie datorită conținutului în potasiu Poate agrava inițial acidoza prin încărcare cu lactat

Ameliorarea stării de şoc este caracterizată prin:
- ameliorarea tahicardiei;
- refacerea stării de conştienţă;
- pulsul periferic bine bătut, tegumente normal colorate, cu timp de reumplere capilară sub 3 secunde;
- reluarea diurezei la valori peste 1-2 ml/kg/oră
- revenirea la normal a valorilor tensionale.

Absenţa răspunsului după administrarea a 2-3 bolusuri de ser fiziologic, sau apariţia semnelor de decompensare cardiacă impune utilizarea agenţilor inotropi pozitivi în perfuzie continuă (Adrenalină, Dopamină).

Rehidratarea

Estimarea pierderilor hidrice şi alegerea soluţiei optime de rehidratare reprezintă principalele probleme (şi totodată controverse) ale rehidratării.

În reechilibrarea hidro – electrolitică din CAD scopul nu este acela de a reface deficitul total într-o perioadă de timp stabilită arbitrar, ci de a ajuta refacerea mecanismelor homeostatice proprii ale pacientului (Brink).

Există numeroase formule de calcul ale necesarului de fluide, toate plecând de la regulile generale ale rehidratării în pediatrie:
- asigurarea necesarului hidric;
- corectarea pierderilor existente până în momentul internării;
- corectarea pierderilor apărute după începerea tratamentului.

Calculul necesarului hidric se poate raporta la greutatea corporală (Tabelul 11.8.) sau la suprafaţa corporală (1500 – 2000 ml/m^2 s.c./zi) (Arlan).

Suprafaţa corporală = (4G + 7) : (G + 90) unde G = greutatea exprimată în kg

Ca valori orientative, utile în calculul rapid al suprafeţei corporale menţionăm:
- Nou născutul - 0,2+0,3 m^2 s.c.
- 10 kg - 0,5 m^2 s.c.
- 30 kg - 1,0 m^2 s.c.
- 50 kg - 1,5 m^2 s.c.
- 70 kg - 1,7 m^2 s.c.

Tabelul 11.8. Necesarul hidric raportat la greutatea corporală

Greutatea	Necesarul hidric
0-10 kg	100 ml/kg
10-20 kg	1000 ml + 50ml/fiecare kg peste 10 kg
Peste 20 kg	1500 ml + 20ml/fiecare kg peste 20 kg

Estimarea necesarului hidric la suprafața corporală este mai corectă deoarece la pacientul de vârstă pediatrică debitul cardiac este direct proporțional cu suprafața corporală și nu cu greutatea.

Calculul pierderilor existente în momentul internării reprezintă în esență stabilirea gradului de deshidratare. Pacientul cu CAD prezintă în general o deshidratare în jur de 10%. Terapia de rehidratare trebuie să pornească de la această valoare deoarece stabilirea corectă a scăderii ponderale este dificil de evaluat, ajustările fiind efectuate în funcție de evoluția clinică.

Calculul pierderilor apărute după începerea tratamentului ia în considerare eventualele pierderi patologice apărute în cursul spitalizării, reprezentate de poliurie (diureza osmotică continuă atâta timp cât glicemia depășește pragul de reabsorbție renală), vărsături, scaune diareice, pierderea de lichide prin transpirații, polipnee, hipertermie etc. Monitorizarea diurezei este de aceea obligatorie pe toată perioada terapiei CAD.

Persistența acidozei metabolice în condițiile în care se așteaptă o îmbunătățire a echilibrului acido – bazic (la 8 – 14 ore de la debutul terapiei) sugerează:

- circulație periferică deficitară prin hipohidratare cu continuarea producției de acid lactic;
- prezența infecției.

Pentru a evita apariția edemului cerebral postterapeutic corecția pierderilor variază între 24 de ore (dacă osmolaritatea calculată sau măsurată este sub 340 mOsm/l) și 48 de ore (dacă osmolaritatea depășește 340 mOsm/l) (Arlan).

$$Osm = 2 \times (Na^+ + K^+) + Glicemia\ (mg\%) : 18 + uree\ (mg\%) : 2{,}8$$

$$Osm = 2 \times (Na^+ + K^+) + Glicemia\ (mMol/l) + Ureea\ (mMol/l)$$

Soluțiile folosite în rehidratare. Diferă în funcție de schema terapeutică adoptată (vezi scheme terapeutice), însă autorii opiniază pentru folosirea serului fiziologic la glicemii peste 250 mg% și a glucozei 10% pentru glicemii sub 250 mg%.

Sodiul

Necesarul de sodiu este estimat la 2 – 3 mMol/kg/zi, sau 45 mMol/m^2sc./zi, pierderile acumulate în CAD fiind în medie de 6 mMol/kg (între 5 – 13 mMol/kg).

Deși pierderile urinare de apă le depășesc pe cele de sodiu ionograma serică evidențiază de obicei normo sau chiar o ușoară hiponatremie datorită:

- atragerii apei intracelulare;
- inversării pompei Na – K în condiții de acidoză, cu pătrunderea sodiului în celulă și ieșirea potasiului în spațiul extracelular;
- hipertrigliceridemiei.

Pe măsură ce glicemia scade și apa difuzează din spațiul intravascular înapoi în celule poate apare hipernatremia.

Prezența de la început a hipernatremiei (natremia > 150 mMol/l) prelungește

terapia CAD la 36 de ore (Sperling). *Folosirea în aceste situații a unor soluții cu concentrații mai mici de sodiu (3/4 SF, 2/3 SF sau chiar 1/2 SF) recomandată în unele scheme terapeutice prezintă riscul scăderii prea brutale a natremiei și osmolarității plasmatice favorizând apariția edemului cerebral.* Riscul apariției manifestărilor neurologice ca urmare a scăderii prea bruște a natremiei este considerabil, este apreciat la aproximativ 15-20% (Morris).

Administrarea de NaCl 0,9% în condiții de hipernatremie inițială nu prezintă riscul agravării încărcării suplimentare cu sodiu, însă previne instalarea edemului cerebral.

Potasiul

Necesarul de potasiu este de aproximativ 2 – 3 mMol/kg/zi sau 35 mMol/m^{2}s.c./zi (Sperling).

Deficitul de potasiu în CAD este în general sever fiind uneori necesară administrarea unor soluții având un conținut de potasiu de până la 60 mMol/l. În medie, necesarul suplimentar de potasiu este evaluat între 4 – 6 mMol/kg.

Dacă ionograma serică poate evidenția inițial normo sau chiar hiperpotasemie, odată cu începerea terapiei hipopotasemia devine evidentă datorită:

- refacerii diurezei și pierderii potasiului prin urină;
- pătrunderii potasiului în celulă deoarece:
  - insulina stimulează pătrunderea potasiului în celulă;
  - rehidratarea determină pătrunderea potasiului împreună cu apa în celulă;
  - corectarea acidozei determină ieșirea H^+ crescut în celulă și la schimb cu K^+ relativ crescut în spațiul extracelular;
  - potasiul este necesar pentru sinteza glicogenului.

Forma de administrare poate fi sub formă de clorură de potasiu 8,4% sau 1/2 clorură de potasiu și 1/2 fosfat de potasiu, corectând astfel și deficitul coexistent de fosfat.

Administrarea potasiului se va face întotdeauna în perfuzie endovenoasă, iar dacă concentrația în soluție depășește 40 mMol/l este obligatorie monitorizarea cardiacă pe toată durata perfuziei. Nu se vor depăși concentrații de potasiu în soluție mai mari de 60 mMol/l.

Indiferent de valoarea kaliemiei nu se va administra niciodată K+ în bolus, existând riscul apariției unor tulburări severe de ritm cardiac, mergând până la asistolie.

Prevenirea hipopotasemiei se realizează prin introducerea cât mai precoce a potasiului în soluțiile perfuzate, de îndată ce pacientul nu mai este oligo – anuric, respectiv după primele 2 ore de tratament.

Administrarea de potasiu trebuie luată în considerare și în condiții de anurie, atunci când există o hipokaliemie dovedită biochimic (K^+<3,5 mMol/l) sau ECG.

O valoare a potasemiei sub 3 mMol/l la prima determinare a ionogramei sanguine impune introducerea potasiului în soluția de rehidratare încă de la început, fără a mai aștepta reluarea diurezei.

În cazul unor deficite severe care nu pot fi corectate suficient pe cale intravenoasă se poate administra suplimentar potasiu per os.

Fosfatul și statusul oxigenului

Una dintre controversele terapiei CAD o reprezintă necesitatea administrării de fosfat. Urmând un model asemănător potasiului, deficitul de fosfat nu are expresie biochimică inițială, devenind evident după începerea tratamentului (o hipofosfatemie semnificativă poate fi observată și la 30 de minute după instituirea terapiei). Fisher într-un studiu prospectiv, randomizat, nu a evidențiat semne clinice de hipofosfatemie la bolnavii de CAD, fie că au primit fie că nu au primit PO_4(Morris). Mai mult, deși s-a constatat o creștere a concentrației eritrocitare de 2,3 DPG, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește evoluția celor 2 loturi. Concluzia acestui studiu și a altora similare a fost că fosfatul nu este necesar în tratamentul CAD.

Bicarbonatul

Necesitatea administrării bicarbonatului în CAD reprezintă și în prezent un subiect de controversă.

În ciuda unei acidoze metabolice severe deficitul de bicarbonat este doar relativ întrucât odată cu începerea terapiei are loc întreruperea cetogenezei, conversia corpilor cetonici la bicarbonat și generarea de bicarbonat la nivelul tubilor distali.

Posibilele complicații legate de administrarea de bicarbonat sunt reprezentate de:
- alcaloză, care prin devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei anulează efectul Bohr și scade eliberarea de oxigen către țesuturi, prelungind starea de hipoxie și în consecință acidoza lactică;
- agravarea hipopotasemiei prin accelerarea pătrunderii potasiului în celulă;
- acidoza paradoxală a sistemului nervos central.

Pe de altă parte, acidoza severă (pH-ul arterial < 7,1-7,2):
- diminuă minut-volumul respirator și inhibă polipneea compensatorie;
- induce vasodilatație și hipotensiune;
- deprimă funcția miocardică;
- poate fi un factor de rezistență a țesuturilor la insulină.

Astfel în prezent marea majoritate a practicienilor recomandă bicarbonatul în următoarele situații:
- acidoză metabolică severă cu pH sub 7,1 sau bicarbonat seric < 5 mEq/L;
- prezența semnelor de suferință miocardică;
- absența polipneei compensatorii care să permită eliminarea CO_2;
- acidoza hipercloremică
- Persistența acidozei metabolice după reechilibrare hidroelectrolitică.

Administrarea se face sub formă de $NaHCO_3$ 1,4‰ (forma izoosmolară) obținută prin amestecul unei părți de bicarbonat 8,4% cu 5 părți apă distilată.

Necesarul de bicarbonat poate fi estimat după formula:

Necesarul de bicarbonat (mMol) = BE x G(kg) x 0,3

Corecția inițială nu trebuie să depășească 1/3 din acest necesar (Oski), administrarea efectuându-se sub formă de perfuzie i.v. Necesarul ulterior se va estima pe baza răspunsului la terapie și a parametrilor ASTRUP. Administrarea de bicarbonat se va întrerupe la valori ale pH-ului > 7,1.

Este important de subliniat faptul că tratamentul eficient al acidozei metabolice din CAD constă în primul rând în eliminarea factorilor care contribuie la întreținerea acesteia (oprirea cetogenezei și a producției de acid lactic) și doar în al doilea rând în corecția prin bicarbonat a deficitului de baze.

8.2.2. Insulinoterapia

Deficitul de insulină este punctul de plecare al tuturor perturbărilor endocrin-metabolice din CAD, substituția insulinică având valoare de tratament etiologic.

Scopul introducerii insulinei este acela de a compensa deficitul hormonal și nu de scădere a glicemiei, aceasta fiind de fapt consecința insulinoterapiei.

Momentul introducerii, modul de administrare al insulinei, doza și ritmul de administrare reprezintă principalele aspecte ale insulinoterapiei, neexistând până în prezent o atitudine unitară a autorilor în acest sens. De aceea considerăm ca fiind mai importantă înțelegerea principiilor fiziopatologice ale insulinoterapiei și prezentarea atât a aspectelor comune cât și a controverselor care caracterizează această etapă a terapiei CAD, decât impunerea unor scheme riguroase, lăsând la alegerea practicianului optarea pentru una sau alta dintre scheme.

Momentul introducerii insulinei trebuie să fie cât mai precoce, ținând cont de deficitul energetic intracelular generat de nivelul seric scăzut al hormonului în CAD.

Aportul exogen de insulină permite pătrunderea glucozei în celulă, oprind procesele de gluconeogeneză și cetogeneză și deci alimentarea în continuare a acidozei metabolice. Așa numita "rezistență a receptorilor la insulină" în primele ore de tratament susținută de unii autori nu și-a găsit confirmarea în studiile clinice, ea fiind atribuită hipersecreției hormonilor de contrareglare.

Amânarea administrării insulinei în primele 2 ore de tratament (umplerea patului vascular și ameliorarea funcției renale) este motivată de adepții acestei alternative prin faptul că resuscitarea volemică asigură:

- scăderea glicemiei – prin diluție și creșterea eliminării renale ca urmare a ameliorării filtrării glomerulare;
- scăderea acidozei - prin sistarea producției de acid lactic ca urmare a refacerii perfuziei periferice;

- scăderea osmolarității plasmatice – prin diluție.

În aceste condiții ameliorarea tabloului clinico-biologic s-ar realiza doar prin administrarea de fluide; administrarea de insulină crescând riscul:

- apariției edemului cerebral prin scăderea prea bruscă a osmolarității plasmatice;
- hipokaliemiei și hipofosfatemiei prin pătrunderea prea rapidă a acestor ioni intracelular.

Pe de altă parte, aceasta implică menținerea organismului în condiții de deficit energetic încă 2 ore, continuarea catabolismului proteic, lipidic și a proceselor de gluconeogeneză și cetogeneză.

Riscurile introducerii precoce a insulinei în terapia CAD pot fi prevenite prin:

- rehidratare prudentă, mai ales la copiii sub 5 ani;
- reducerea progresivă a glicemiei (nu mai mult de 100 mg/oră);
- profilaxia hipokaliemiei prin monitorizarea ionogramei serice și introducerea în perfuzie a necesarului electrolitic cât mai precoce.

Din punct de vedere clinic nu au fost evidențiate avantaje sau dezavantaje ale uneia sau alteia dintre atitudini.

Modul de administrare. Atitudinea aproape unanim acceptată în prezent pledează pentru administrarea intravenoasă a insulinei pe toată perioada terapiei perfuzabile.

Calea subcutanată

Datorită deficitului perfuziei periferice în condițiile de CAD, calea subcutanată nu poate intra în discuție în primele etape ale tratamentului.

Calea intramusculară

Deși atât scăderea glicemiei cât și a nivelului seric al hormonilor de contrareglare este similară în tratamentul cu doze mici i.m. cu cel i.v., s-a constatat o amânare a sistării cetogenezei după administrarea i.m.

Alte argumente în favoarea părăsirii căii de administrare i.m. sunt reprezentate de:

- absorbția întârziată și neuniformă în condițiile hipoperfuziei tisulare;
- riscul mai crescut al accidentelor hipoglicemice prin imposibilitatea adaptării în mod continuu a dozei de insulină la valorile glicemiei și continuarea absorbției insulinei deja injectate i.m.;
- existența unui abord venos necesar administrării fluidelor nu justifică traumatizarea suplimentară a copilului aflat și așa în stare de disconfort maxim.

Administrarea în perfuzie endovenoasă

Principalele avantaje ale administrării insulinei în perfuzie continuă sunt

reprezentate de:

- corecția mai blândă a stării de hiperosmolaritate și scăderea riscului de apariție a edemului cerebral;
- scade riscul hipoglicemiei prin posibilitatea ajustării permanente a dozelor la valorile glicemiei;
- reduce riscul apariției hipopotasemiei severe prin intrarea mai lentă a potasiului în celulă;
- elimină problemele legate de calcularea unei "doze necesare"

Totodată administrarea insulinei în perfuzie continuă prezintă avantajul asigurării unei concentrații plasmatice mai apropiate de cea fiziologică (20-200 μUI/ml) prin folosirea unui ritm continuu de administrare și a unor doze mici de insulină, spre deosebire de administrarea i.m. unde insulinemia atinge intermitent concentrații de până la 1000 μUI/ml.

Insulina preparată pentru administrare în perfuzie endovenoasă continuă trebuie schimbată la fiecare 12 ore pentru a evita riscul de inactivare.

Anumite măsuri recomandate în trecut, cum ar fi asocierea albuminei în soluție pentru a evita fixarea insulinei de pereții tubulaturii, sau ca o alternativă, spălarea prealabilă a tubulaturii cu insulină nu mai sunt considerate necesare în prezent, nefiind demonstrate în practică.

Doza de insulină.

Valoarea glicemiei reprezintă criteriul principal de urmărire a insulinoterapiei.

Odată cu începerea insulinoterapiei, transformarea acidului beta-hidroxibutiric în acetoacetat și acetonă duce la o creștere paradoxală a cetonemiei și cetonuriei determinate (testele disponibile măsoară doar acetoacetatul și acetona, nu și acidul beta-hidroxibutiric). De aceea cetonuria nu este utilă în evaluarea și modelarea insulinoterapiei, în special în primele ore de tratament.

Grija practicianului de a scădea cât mai rapid glicemia reprezintă o mare greșeală terapeutică, deoarece scăderea brutală a osmolarității plasmatice poate induce apariția edemului cerebral, cea mai de temut complicație a CAD.

Reducerea glicemiei trebuie realizată treptat, fără a depăși 100 mg% (5,5 mMol/l) pe oră.

Este important de a preciza că obiectivul primordial al terapiei CAD nu este scăderea glicemiei ci corecția dezechilibrelor hidro-electrolitice și acido-bazice.

La începutul tratamentului deși se administrează 0,1 ui/kg/oră, glicemia scade lent deoarece există o relativă rezistență la insulină care se datorează probabil asocierii dintre:

- cetoacidoză;
- hiperlipemie;
- nivele crescute ale hormonilor de contrareglare.

Rezistența la insulină dispare însă rapid, după primele ore de tratament, odată cu ameliorarea dezechilibrelor metabolice.

Prezența unei infecții asociate CAD încetinește în majoritatea cazurilor normalizarea tuturor parametrilor metabolici, fiind totodată la baza acidozei lactice.

Insulina cu acțiune rapidă este singura recomandată (fiind și singura care se poate administra i.v.) deoarece permite ajustări de finețe ale regimului insulinic în concordanță cu valorile glicemiei și starea generală a pacientului.

Acțiunea insulinei rapide debutează la câteva minute de la începerea perfuziei și are un timp de 1/2 plasmatic de aproximativ 4-5 minute, ceea ce permite ajustarea permanentă a dozei în funcție de valorile glicemiei.

Se preferă insulina umană deoarece este mai puțin alergenică și doar în lipsa acesteia se poate recurge la insulină rapidă de origine animală.

Necesarul de insulină este extrem de variabil de la un pacient la altul, numeroși factori intervenind în modificarea acestuia (Tabelul 11.9.).

Datorită numeroșilor factori care influențează necesarul de insulină nu se poate stabili o formulă unitară de calcul, monitorizarea glicemiei orare fiind singura modalitate de a realiza un tratament corespunzător.

Tabelul 11.9. Factori care influențează necesarul insulinic la pacienții cu CAD

Cresc necesarul	Scad necesarul
Pacienți care necesită în mod obișnuit doze mari de insulină	Pacienți care în mod obișnuit necesită doze mici de insulină
Durata îndelungată a diabetului	Diabet nou diagnosticat
Infecții severe	Absența comei
Rezistență la insulină	Glicemia <400 mg%
Acidoza severă	Sugari și copii mici
Obezitatea	Pacienți slabi
	Sensibilitatea la insulină
	Insuficiența renală
	Hiperosmolaritate extremă

Dozele de insulină variază cu schema terapeutică folosită.

Orientativ acestea sunt de:

- 0,1 ui/kg/oră atunci când se folosește perfuzia continuă cu insulină, în paralel cu soluțiile perfuzate (NaCl 0,9%, glucoză sau bicarbonat)(Tabelul 11.10.)
- 22 ui/l de soluție perfuzabilă atunci când insulina se adaugă în toate soluțiile perfuzate.

Tabelul 11.10. Adaptarea dozei de insulină în perfuzie continuă în funcţie de valorile glicemiei

Glicemia	Insulină (ui/kg/oră)
> 200	0,1
150 - 200	0,05
100 - 150	0,025
< 100	—

Exemplu:

Conform tabelului de mai sus dacă amestecăm într-o seringă 0,5 ui insulină/kg cu NaCl 0,9% până la un volum total de 50 ml ritmul de administrare al perfuziei pe seringomat va fi:

- Glicemie > 200 mg% 10 ml/oră
- Glicemie 150 - 200 mg% 5 ml/oră
- Glicemie 100 - 150 mg% 2,5 ml/oră
- Glicemie < 100 mg% —

La un copil de 30 kg se amestecă în seringă 15 ui insulină cu NaCl 0,9% până la un volum total de 50 ml. Ritmul perfuziei pe perfuzomat în funcţie de valoarea glicemiei va fi:

- Glicemie > 200 mg% 10 ml/oră
- Glicemie 150 - 200 mg% 5 ml/oră
- Glicemie 100 - 150 mg% 2,5 ml/oră
- Glicemie < 100 mg% —

8.2.3. Administrarea de glucoză

Principala sursă energetică a ţesuturilor, glucoza este necesară atât ca substrat pentru acţiunea insulinei, cât şi în vederea stopării utilizării acizilor graşi.

De aceea suplimentarea cu glucoză este necesară în momentul în care glicemia ajunge la valori de 250 – 300 mg%. În funcţie de protocoalele adoptate şi regimurile de insulină se pot utiliza soluţii de glucoză 2,5%, 5% sau 10%.

Administrarea insulinei şi glucozei sunt necesare şi după normalizarea glicemiei (un alt argument că insulina nu se administrează pentru a scădea glicemia) în vederea asigurării necesarului energetic şi cupării lipolizei ca sursă de energie, oprind astfel cetogeneza.

8.2.4. Greşeli de evitat

Am sintetizat în Tabelul 11.11. principalele erori în diagnosticul şi managementul CAD, cunoaşterea lor fiind esenţială în evitarea apariţiei unor complicaţii severe precum şi în înţelegerea şi corectarea factorilor care contribuie la apariţia unor discordanţe aparent nejustificate între răspunsul terapeutic aşteptat şi starea clinică sau biologică a pacientului (Oski).

Tabelul 11.11. Greşeli de evitat în tratamentul cetoacidozei diabetice

Subaprecierea gradului de deshidratare prin prisma unei diureze corespunzătoare.
Amânarea introducerii insulinei în tratament până la sosirea analizelor de laborator sau găsirea unei pompe de infuzie.
Adoptarea unei scheme rigide de tratament fără a ţine seama de datele clinice şi de laborator.
Scăderea prea brutală a glicemiei (riscul cel mai mare este la începutul tratamentului; apoi risc de hipoglicemie).
Administrarea prea agresivă de fluide (prea rapid sau prea mult).
Discontinuităţi în administrarea perfuziilor cu insulină şi/sau electroliţi determinate de necesitatea administrării altor droguri i.v., pierderea unui abord venos, investigaţii radiologice etc.
Administrarea prea precoce de alimente per os, înaintea normalizării peristalticii gastrice poate determina apariţia vărsăturilor.
Scăderea dozei de insulină sau trecerea la regim discontinuu datorită scăderii glicemiei, dacă pacientul este în continuare acidotic.
Nerecunoaşterea apariţiei edemului cerebral şi întârzierea instituirii tratamentului de la debutul primelor simptome.
Oprirea administrării intravenoase a insulinei înaintea începerii administrării subcutanate.
A nu administra insulină subcutanat înaintea meselor.

8.2.5. Tratamentul factorilor declanşatori

La copil de obicei factorul declanşator este o infecţie, de aceea se impune asocierea la planul terapeutic a unui antibiotic cu spectru larg şi ulterior ţintit după antibiogramă în cazul pozitivării culturilor.

8.2.6. Semne de alarmă în cetoacidoza diabetică

Am sintetizat mai jos principalele elemente a căror prezenţă trebuie să constituie un semn de alarmă pentru medicul practician indicând o potenţială evoluţie nefavorabilă.

- Vârsta sub 5 ani
- Deshidratarea severă şi şocul.
- Acidoza severă asociată cu hipopotasemie la debut - indică o depleţie severă de potasiu.
- Hipernatremia - indică o stare de hiperosmolaritate severă.

- Hiponatremia.
- Hiperlipemia severă - hipervâscozitatea sângelui şi risc crescut de tromboze vasculare.
- Deteriorarea statusului neurologic în timpul terapiei - indică apariţia edemului cerebral acut.

8.2.7. Monitorizarea tratamentului CAD

Monitorizarea clinică:

Greutatea	la internare, apoi la 1-2 ore
Semnele vitale	la 30 de minute iniţial, apoi orar
Scara Glasgow	la 30 de minute iniţial, apoi orar

Monitorizarea biologică:

Glicemia	orar la pat; în laborator odată cu electroliţii sau atunci când valorile depăşesc limitele de citire ale glucometrelor (HHH)
Potasiul	orar când este sub 3 sau peste 6 mMol/l, altfel la 2-4 ore
Sodiul	la internare, apoi la 2-4 ore până la normalizare
Astrup	orar în primele ore, apoi la 2-4 ore până la normalizare
Ureea, creatinina	la 4-8 ore, funcţie de valorile iniţiale
Calciu, fosfor	la 4-8 ore, funcţie de valorile iniţiale
Cetonuria	la fiecare micţiune

Bilanţul hidro-electrolitic:

Aportul de fluide	notează tipul, cantitatea, ritmul de administrare
Potasiu, bicarbonat	notează cantitatea adăugată în perfuzii
Diureza	notează fiecare micţiune (ora, volum)
Alte pierderi	notează vărsăturile, scaunele diareice

Fig. 11.8 Fişă de monitorizare a pacientului cu cetoacidoză diabetică

	Ore de la internare	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Conştienţa	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Temperatura	x	x	x		x		x		x		x		x
	Puls	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Frecvenţa respiratorie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Tensiunea arterială	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x
METABOLISM	Glicemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Glicozuria	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
	Cetonuria	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
	Na	x	x	x		x		x		x				x
	K	x	x	x		x		x		x				x
	Cl	x	x	x		x		x		x				x
	Ca	x				x								x
	Mg	x				x								x
	P	x				x								x
	Creatinina	x				x								x
	Osmolaritate	x				x								x
GA	pH-ul arterial (A), venos (V)	x	x	x		x		x		x				x
	pO2	x	x	x		x		x		x				x
	pCO2	x	x	x		x		x		x				x
	SaO2	x	x	x		x		x		x				x
	Baze exces	x	x	x		x		x		x				x
INS	Unităţi/oră iv													
	Unităţi s.c.													
INTRARI	Ser fiziologic													
	Glucoză 10%													
	Glucoză 5%													
	NaCl 5,8%													
	KCl 7,4%													
	NaHCO3 8,4%													
	Altele													
IESIR	Diureză orară													
	Vărsături													
	Alte pierderi													

8.3. Scheme terapeutice

Deşi la ora actuală există numeroase scheme de tratament ale CAD, la prima vedere mult diferite una de cealaltă, **obiectivele** acestora sunt **comune**:

- corecţia hipovolemiei;
- restabilirea echilibrului hidroelectrolitic;
- corecţia acidozei metabolice;
- substituţia insulinică

Discordanţele apar în ceea ce priveşte:

- corecţia hipovolemiei
  - soluţiile administrate sunt diferite
    - ♦ albumină umană;
    - ♦ plasmă;
    - ♦ soluţii coloidale (Dextran);
    - ♦ soluţii cristaloide (ser fiziologic, Ringer lactat);
- corecţia acidozei metabolice
  - utilizarea bicarbonatului de sodiu
    - ♦ valoarea pH-ului la care se administrează;
    - ♦ doza administrată;
- administrarea insulinei
  - momentul introducerii
    - ♦ din prima oră de tratament;
    - ♦ după primele 2 ore de rehidratare;
  - modul de administrare:
    - ♦ intramuscular;
    - ♦ intravenos;
  - ritmul de administrare:
    - ♦ intermitent, în bolus;
    - ♦ în ritm continuu:
      - * în perfuzie separată;
      - * în amestec cu soluţia de rehidratare;
- soluţiile de glucoză folosite
  - momentul introducerii în funcţie de valoarea glicemiei:
    - ♦ 300 - 250 - 200 - 180 mg%
  - compoziţia în electroliţi a soluţiei.

Unii autori recomandă scheme de tratament complicate, sau folosesc soluţii mai rar utilizate sau greu de preparat şi de aceea neaccesibile. Ei ignoră raţionalitatea fiziologică şi necesitatea instituirii urgente a terapiei CAD în orice serviciu de pediatrie, pentru ca doar apoi bolnavul să fie transferat într-un serviciu de terapie intensivă.

În ceea ce priveşte efortul de a elabora o schemă terapeutică ideală, chiar dacă nu a fost realizată ea ar trebui fondată pe câteva principii de bază:

- să fie cât mai simplă, ceea ce înseamnă:
  - soluţiile folosite să fie:
    - la îndemâna tuturor;
    - în număr cât mai redus;
    - uşor de preparat;
    - să nu necesite aparatură specială pentru administrare (seringomate, perfuzomate etc.)
  - insulina să fie parte integrantă a soluţiei de rehidratare, administrarea separată impunând abord venos dublu, bifurcaţii sau robinete, iar administrarea în perfuzie continuă separată necesită seringomate cu ritm constant de infuzie exprimat în ml/oră;
- ajustarea terapiei să se facă pe baza unor parametri clinici şi biologici simpli, uşor de determinat, fără a necesita reactivi speciali;
- în fine schema de tratament trebuie să reducă la minim riscul apariţiei celor trei complicaţii majore ale cetoacidozei:
  - edemul cerebral - prin evitarea folosirii unor soluţii hipotone;
  - hipopotasemia - prin introducerea cât mai precoce a potasiului în soluţia perfuzată;
  - hipoglicemia - prin utilizarea glucozei 10% şi a insulinei rapide, administrată intravenos, care prin timpul său scurt de acţiune să permită adaptarea continuă a dozei de insulină la valorile glicemiei.

Prezentăm în continuare cu caracter orientativ trei scheme terapeutice însoţite de exemple practice de calcul.

8.3.1. Schema Lestradet şi Dieterlen (1991)

Prezintă avantajul utilizării unor soluţii simple cum sunt serul fiziologic, glucoza 10%, şi a soluţiilor de electroliţi echimolare: $NaHCO_3$ 8,4%, NaCl 5,8%, KCl 7,4%.

Administrarea de insulină se face prin adăugarea acesteia în soluţia de rehidratare şi prin aceasta nu necesită prinderea a două aborduri venoase sau utilizarea unor seringomate cu ritm de administrare continuu.

Toate acestea permit utilizarea schemei Lestradet şi în unităţile spitaliceşti cu dotare modestă.

Utilizarea acestei scheme terapeutice în clinica noastră şi-a dovedit eficienţa în decursul anilor (chiar cu administrare de $NaHCO_3$ 1,4% la începutul terapiei) evoluţia cazurilor fiind favorabilă, fără a fi grefată de complicaţiile majore specifice CAD (edemul cerebral acut, hipoglicemia şi hipopotasemia). În 10 ani nu am înregistrat nici un caz de edem cerebral acut.

Insulinoterapia

- insulină rapidă de tip uman;
- se adaugă 22 U/l la toate soluţiile perfuzabile;

Soluțiile perfuzabile

- $NaHCO_3$ 1,4% (soluție izoosmolară de bicarbonat de sodiu, preparată din $NaHCO_3$ 8,4% și apă distilată în proporție de 1:5)
- NaCl 0,9% (ser fiziologic)
- Glucoză 10%
- Soluții de electroliți echimolare (1 mMol/1 ml)
  - NaCl 5,8%
  - KCl 7,4%

Schema de tratament

În funcție de severitatea dezechilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic terapia se va începe astfel:

- pH < 7,1 se începe cu etapa I;
- pH = 7,1 – 7,2 se începe cu etapa a II-a;
- pH > 7,2 se începe cu etapa a III-a.

ETAPA I (primele 30 de minute): se administrează $NaHCO_3$ 1,4% 10 ml/kg în perfuzie endovenoasă.

ETAPA II (următoarele 30 de minute): se administrează ser fiziologic 20 ml/kg în perfuzie endovenoasă.

ETAPA III (următoarele 60 de minute): se administrează ser fiziologic 20 ml/kg în perfuzie endovenoasă.

ETAPA IV (următoarele 22 de ore): se administrează necesarul hidric de 3000 ml/m^2/zi astfel:

- dacă glicemia este peste 250 mg%:
  - se continuă cu ser fiziologic ;
  - dacă ionograma serică indică hipopotasemie iar diureza este prezentă se adaugă KCl 7,4% calculat conform deficitului;
- dacă glicemia este sub 250 mg%:
  - se trece la administrarea unei soluții de glucoză 10% și electroliți care conține:

1000 ml glucoză 10%
35 mMol/l - NaCl 5,8% ;
40 mMol/l KCl 7,4% - (50 - 60 mMol/l dacă hipopotasemia este prezentă de la prima determinare);

în funcție de ionograma serică se pot administra intravenos lent sau se pun în flaconul de perfuzie:

- Calciu gluconic 10%;
- Sulfat de magneziu 20%.

Recomandări

- planul terapeutic nu trebuie privit ca fiind rigid, ci trebuie adaptat particularităţilor fiecărui caz;
- nu se va scădea glicemia cu mai mult de 100 mg/oră pentru a preveni hipoglicemia şi apariţia edemului cerebral.

Tratamentul după reluarea toleranţei digestive

- cu 30 de minute înaintea opririi perfuziei cu glucoză şi insulină se va administra insulină rapidă subcutanat 0,2 – 0,3 ui/kg, iar după oprirea perfuziei se va începe alimentaţia per os;
- în cazul unei toleranţe gastrice scăzute alimentaţia per os se va relua treptat, menţinându-se perfuzia cu insulină şi administrând suplimentar insulină subcutan (1 ui/10g glucide administrate per os).

8.3.2. Schema ISPAD, IDF, WHO

Reprezintă schema de tratament a CAD recomandată de International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes în 1995.

Administrarea insulinei în perfuzie continuă, pe linie venoasă separată, cu seringomatul reprezintă un dezavantaj al acestui protocol care nu poate fi aplicat în lipsa aparaturii specifice.

De asemenea utilizarea glucozei 2,5% în tratament o considerăm neadecvată necesităţilor energetice tisulare, existând riscul perpetuării cetoacidozei prin menţinerea celulelor în deficit energetic.

Scopul terapiei

- rehidratarea în decurs de 24 – 48 de ore (cu cât dezechilibrul metabolic la internare este mai sever cu atât mai prelungită trebuie să fie perioada de rehidratare);
- normalizarea electrolitemiei;
- normalizarea glicemiei (glicemia nu trebuie scăzută cu mai mult de 100 mg/ oră).

Tratamentul în primele 24 – 48 de ore

- în condiţii de şoc este necesară resuscitarea volemică, administrându-se în bolus 10 ml/kg ser fiziologic (ocazional pot fi necesari substituenţi plasmatici)
- după resuscitarea volemică se trece la o perfuzie de ser fiziologic la un ritm de 10 – 15 ml/kg/oră (nu mai mult de500 ml în prima oră), în paralel cu perfuzia de insulină rapidă în doză de 0,1 UI/kg/oră:
- ritmul perfuziei cu insulină trebuie adaptat astfel încât glicemia să nu scadă cu

mai mult de 100 mg/oră;

- aportul total de lichide perfuzabile în primele 24 de ore trebuie calculat la 100 – 120 ml/kg;
- când glicemia ajunge la 250 mg% se înlocuieşte serul fiziologic cu soluţie de NaCl 0,45% în glucoză 2,5% cu adaptarea corespunzătoare a perfuziei cu insulină astfel încât glicemia să fie menţinută între 180 – 200 mg%;
- persistenţa unei acidoze severe în condiţiile scăderii glicemiei impune utilizarea unor concentraţii de glucoză mai mari, astfel încât să permită menţinerea glicemiei între 180 – 200 mg%, continuând perfuzia de insulină la un ritm de 0,1 UI/kg/oră, până la corecţia acidozei.

Potasiul

- dacă nu sunt semne de insuficienţă renală potasiul trebuie administrat în perfuzie odată cu începerea insulinoterapiei;
- doza recomandată este de 3 – 5 mMol/kg/zi, menţinând kaliemia între 4 – 5 mMol/l;
- administrarea unor soluţii care conţin peste 50 mMol/l potasiu trebuie monitorizată electrocardiografic.

Bicarbonatul

- administrarea bicarbonatului are indicaţie doar atunci când pH-ul este mai mic de 7,0;
- administrarea se face în perfuzie endovenoasă de 20 de minute, corectînd doar 1/3 din deficit calculat în funcţie de parametrii ASTRUP.

Tratamentul după reluarea toleranţei digestive

- cu o ora înainte de masă se va administra insulină rapidă 0,25 UI/kg subcutanat, cu scăderea treptată, în cursul următoarei ore a insulinei administrată în perfuzie endovenoasă.

8.3.3. Schema Lestradet modificată

Spre deosebire de administrarea de bicarbonat, ca atitudine standard în prima etapă a terapiei din schema Lestradet, noi opinăm pentru înlocuirea acestuia cu ser fiziologic, urmând ca bicarbonatul să fie introdus în funcţie de valorile pH-ului arterial (pH < 7,1) la debut sau în condiţiile în care acidoza nu are tendinţă de corectare după ameliorarea celorlalţi parametri metabolici (Tabelul 11.9.).

Tabelul 11.9. Schema Lestradet modificată

Momentul administrării	pH	Glicemie (mg%)	Compoziția soluției perfuzabile	Insulina i.v. (ui)	Observații
ETAPA I 0-30 min.		> 250	20 ml/kg NaCl 0,9%	22 ui/l	Se poate repeta dacă starea de șoc persistă
ETAPA II 30-60 min.	< 7,1	> 250	20 ml/kg din soluția: 1/2 NaCl 0,9% 1/2 $NaHCO_3$ 1,4%	22 ui/l	$NaHCO_3$ 1,4% se obține prin amestecul a 1/6 $NaHCO_3$ 8,4% cu 5/6 apă distilată
	> 7,1	>250	20 ml/kg NaCl 0,9%	22 ui/l	
ETAPA III 60-120 min.	< 7,1	> 250	20 ml/kg din soluția: 1/2 NaCl 0,9% 1/2 $NaHCO_3$ 1,4%	22 ui/l	Dacă diureza este prezentă se intoduce KCl 7,4% - 40 mMol per litru de soluție perfuzabilă (1ml = 1 mMol)
	> 7,1	> 250	20 ml/kg NaCl 0,9%	22 ui/l	
ETAPA IV 120 min. - 24 ore**		> 250	20 ml/kg NaCl 0,9% 40 mMol/l KCl 7,4%	22 ui/l	KCl 7,4% se poate crește la 50-60 mMol/l dacă hipopotasemia e prezentă de la prima determinare
		< 250	1000 ml Glucoză 10% * 35 ml NaCl 5,8% 40 ml KCl 7,4%	22 ui/l	

* În funcție de valoarea ionogramei serice se suplimentează perfuzia cu:
Ca gluconic 10% - 1 mMol/kg/zi (1 ml = 0,5 mMol)
Sulfat de Mg 20% - 1 mMol/kg/zi (1 ml = 3,3 mMol)

** În funcție de glicemie se schimbă soluția de NaCl 0,9% cu cea de glucoză 10%

Exemplul 1 (Schema Lestradet Modificată) **Copil de 30 kg, s.c. = 1 m²**

- Necesar hidric/24 ore 2000 ml
- Pierderi hidrice (SAD 10%) 3000 ml
- Total necesar hidric/24 ore 5000 ml

Etapa I - primele 30 min. 20 ml /kg NaCl 0,9% 22 ui IR/ l în flaconul de perfuzie	600 ml ml NaCl 0,9% R: 1200 ml/ora 14 ui IR
Etapa a II-a - următoarele 30 de min. *Glicemie > 250 mg%* • *pH < 7,1* 10 ml /kg NaCl 0,9% 10 ml/kg $NaHCO_3$ 1,4% 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă • *pH > 7,1* 20 ml /kg NaCl 0,9% 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă	 300 ml NaCl 0,9% R: 1200 ml/oră 300 ml $NaHCO_3$ 1,4% 14 ui IR 600 ml NaCl 0,9% R: 1200 ml/oră 14 ui IR
Etapa a III-a - următoarele 60 de min. *Glicemie > 250 mg%* • *pH < 7,1* 10 ml /kg NaCl 0,9% 10 ml/kg $NaHCO_3$ 1,4% 40 ml KCl 7,4%/l soluție perfuzabilă (dacă există diureză) 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă • *pH > 7,1* 20 ml /kg NaCl 0,9% 40 ml KCl 7,4%/l soluție perfuzabilă (dacă există diureză) 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă	 300 ml NaCl 0,9% R: 600 ml/oră 300 ml $NaHCO_3$ 1,4% 25 ml KCl 7,4% 14 ui IR 600 ml NaCl 0,9% R: 600 ml/oră 25 ml KCl 7,4% 14 ui IR
Bilanț parțial după 2 ore	Total lichide necesare/24 ore: 5000 ml Total lichide administrate: 1800 ml Au rămas de administrat: 3200 ml **(3200: 22 = 150 ml/oră - ritm pentru toate flacoanele de perfuzie următoare)**
Etapa a IV-a - următoarele 22 ore* • *Glicemie > 250 mg%* • *Glicemie < 250 mg%*	 500 ml NaCl 0,9% R: 150 ml/oră 20 ml KCl 7,4% 11 ui IR 500 ml Glucoză 10% R: 150 ml/oră 17 ml NaCl 5,8% 20 ml KCl 7,4% 11 ui IR

* dacă pH-ul < 7,1 de administrează $NaHCO_3$ 8,4%/kg până la corecția a 1/3 din deficitul calculat după formula: Necesar bicarbonat (mMol)=BExG(kg)x0,3

***Exemplul 2* Copil de 10 kg, s.c. = 0,5 m^2**

- Necesar hidric/24 ore 1000 ml
- Pierderi hidrice (SAD 10%) 1000 ml
- Total necesar hidric/ 24 ore 2000 ml

Etapa I - primele 30 min. 20 ml NaCl 0,9%/kg 22 ui IR/ l în flaconul de perfuzie	200 ml ml NaCl 0,9% R: 400 ml/ora 4 ui IR
Etapa a II-a - următoarele 30 de min. *Glicemie > 250 mg%* • *pH < 7,1* 10 ml /kg NaCl 0,9% 10 ml/kg $NaHCO_3$ 1,4% 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă • *pH > 7,1* 20 ml /kg NaCl 0,9% 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă	 100 ml NaCl 0,9% R: 400 ml/oră 100 ml $NaHCO_3$ 1,4% 4 ui IR 200 ml NaCl 0,9% R: 400 ml/oră 4 ui IR
Etapa a III-a - următoarele 60 de min. *Glicemie > 250 mg%* • *pH < 7,1* 10 ml /kg NaCl 0,9% 10 ml/kg $NaHCO_3$ 1,4% 40 ml KCl 7,4%/l soluție perfuzabilă (dacă există diureză) 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă • *pH > 7,1* 20 ml /kg NaCl 0,9% 40 ml KCl 7,4%/l soluție perfuzabilă (dacă există diureză) 22 ui IR/ l soluție perfuzabilă	 100 ml NaCl 0,9% R: 200 ml/oră 100 ml $NaHCO_3$ 1,4% 8 ml KCl 7,4% 4 ui IR 200 ml NaCl 0,9% R: 200 ml/oră 8 ml KCl 7,4% 4 ui IR
Bilanț parțial	Total lichide necesare/24 ore: 2000 ml Total lichide administrate: 600 ml Au rămas de administrat: 1400 ml **(1400: 22 = 65 ml/oră - ritm pentru toate flacoanele de perfuzie următoare)**
Etapa a IV-a - următoarele 22 ore* • *Glicemie > 250 mg%* • *Glicemie < 250 mg%*	 500 ml NaCl 0,9% R: 65 ml/oră 20 ml KCl 7,4% 11 ui IR 500 ml Glucoză 10% R: 65 ml/oră 17 ml NaCl 5,8% 20 ml KCl 7,4% 11 ui IR

* dacă pH-ul < 7,1 de administrează $NaHCO_3$ 8,4%/kg până la corecția a 1/3 din deficitul calculat după formula: Necesar bicarbonat (mMol)=BExG(kg)x0,3

8.3.4. Schema terapeutică Plotnik (1994) şi Sperling (1999) modificată (utilizată la Spitalul Clinic de Copii "Maria Sklodowska Curie" Bucureşti)

Avantaje

Utilizarea soluţiilor obişnuite:

- NaCl 0,9%;
- glucoză 5%;
- soluţii molare de electroliţi:
  - NaCl 5,8%;
  - KCl 7,4%;
  - $NaHCO_3$ 8,4%.

Scopul terapiei

Rehidratarea şi corecţia tulburărilor hidro-electrolitice în 24-36 de ore pentru a preveni complicaţia cea mai de temut, edemul cerebral acut, prin hiperhidratare.

Soluţiile perfuzabile

Evaluarea necesarului zilnic şi a pierderilor de apă şi electroliţi se va efectua conform Tabelului 11.10.

În primele 8-10 ore vor fi corectate jumătate din pierderi, iar în următoarele 16-26 de ore cealaltă jumătate, plus necesarul zilnic.

În funcţie de valorile glicemiei se vor folosi:

- NaCl 0,9% dacă glicemia este mai mare de 250 mg%;
- Glucoză 5%, dacă glicemia este mai mică de 250 mg%.

Tabelul 11.10. Estimarea necesarului şi a pierderilor hidroelectrolitice în CAD

	Necesar/m^2 s.c.*	Pierderi/kg*
Apa	1500 ml	100 ml
Na^+	45 mEq	6 mEq
K^+	35 mEq	5 mEq
Cl^-	30 mEq	4 mEq

* Nu se vor depăşi 4000 ml/m^2 s.c./zi

Insulinoterapia

Administrarea insulinei se poate face în perfuzie continuă, fie pe aceeaşi linie venoasă cu (cu ajutorul unui robinet cu 3 căi şi a pompei de perfuzie), fie adăugată în flacoanele de soluţii hidroelectrolitice, pe durata a 3-4 ore:

- iniţial se administrează un bolus de 0,1 ui/kg;
- ulterior 0,1 ui/kg/oră cât timp glicemia este mai mare de 250 mg%;
- când glicemia scade sub 250 mg% ritmul de administrare al insulinei se reduce la 0,05 ui/kg/oră;
- cu 30 de minute înainte de oprirea perfuziei, se sistează administrarea intravenoasă a insulinei şi se administrează subcutanat 0,2 ui/kg, după care se

trece la administrarea fracţionată de IR subcutanat, la intervale de 6 ore şi alimentaţie orală.

Obiectivul perfuziei endovenoase continue, cu doze mici de insulină (0,1 ui/kg/oră), îl reprezină scăderea lentă a glicemiei, fără a depăşi 100 mg%/oră, pentru a evita scăderea brutală a osmolarităţii plasmatice şi apariţia ECA.

Schema terapeutică

ETAPA I - în primele 2 ore, combaterea colapsului cu 10-20 ml/kg/oră NaCl 0,9%.

ETAPA II - în următoarele 8 ore, administrarea a 1/2 din pierderi folosind drept soluţii:

- NaCl 0,45%;
- KCl 7,4%, 40 mEq/l după reluarea diurezei;
- Ca gluconic 10%.

Dacă glicemia scade sub 250 mg% soluţia de NaCl 0,45% se înlocuieşte cu glucoză 5% şi se administrează Na^+ sub formă de NaCl 5,8%.

ETAPA III - în următoarele 14-26 de ore se administrează cealaltă jumătate din pierderi şi necesarul zilnic de apă şi electroliţi în flacoane, pe durata a 3-4 ore, ce conţin:

- glucoză 5%;
- NaCl 5,8%;
- KCl 7,4%;
- Ca gluconic 10%.

Corecţia acidozei metabolice se va face numai în prezenţa unui pH < 7,0 şi HCO_3^- < 5 mEq/l, la două ore după corectarea colapsului, folosind o soluţie de $NaHCO_3$ 8,4%, în doză de 1 mEq/kg, în 2-4 ore, în diluţie cu ser fiziologic.

Revenirea apetitului şi o toleranţă gastrică bună impun sistarea perfuziei şi reluarea alimentaţiei orale.

Exemplu (Schema Plotnik şi Sperling modificată)

Copil de 30 kg, s.c. = 1 m^2

Pierderile şi necesarul hidroelectrolitic sunt reprezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 11.11. Estimarea necesarului şi a pierderilor hidroelectrolitice în CAD la un copil de 30 de kg şi 1 m^2 s.c.

	Necesar/1m^2 s.c.	Pierderi/30 kg	Total
Apa	1500 ml	3000 ml	4500 ml
Na^+	45 mEq	180 mEq	220 mEq
K^+	35 mEq	150 mEq	180 mEq
Cl^-	30 mEq	120 mEq	150 mEq

Etapa I - primele 2 ore
Inițial: 3 ui IR în bolus
Apoi:
1000 ml NaCl 0,9%; R: 500 ml/oră
6 ui IR + 50 ml NaCl 0,9%; R: 25 ml/oră
Sau
2 flacoane: 500 ml NaCl 0,9% + 3 ui IR; R: 500 ml/oră

Etapa a II-a - următoarele 8 ore
2 flacoane cu durata a 4 ore fiecare
Glicemie > 250 mg%
250 ml NaCl 0,9%
250 ml apă distilată
20 ml KCl 7,4% (dacă există diureză)
10 ml Ca gluconic 10%
12 ui IR
R: 125 ml/oră
+ 30 ml NaHCO3 8,4% dacă *pH < 7,0; HCO_3^-<5 mEq/l*

Glicemie < 250 mg%
500 ml glucoză 5%
10 ml NaCl 5,8%
20 ml KCl 7,4% (dacă există diureză)
10 ml Ca gluconic 10%
6 ui IR
R: 125 ml/oră
+ 30 ml NaHCO3 8,4% dacă *pH < 7,0; HCO_3^-<5 mEq/l*

Bilanț parțial după primele 10 ore
Necesar 4500
Total lichide administrate ..... 2000 ml
Au rămas de administrat ..... 2500 ml

Etapa a III-a - următoarele 14-26 ore
În 15 ore - 5 flacoane cu durata a 3 ore fiecare
500 ml glucoză 5%
10 ml NaCl 5,8%
20 ml KCl 7,4% (dacă există diureză)
10 ml Ca gluconic 10%
4 ui IR
R: 175 ml/oră

În 24 ore - 6 flacoane cu durata a 4 ore fiecare
500 ml glucoză 5%
10 ml NaCl 5,8%
20 ml KCl 7,4% (dacă există diureză)
10 ml Ca gluconic 10%
6 ui IR
R: 125 ml/oră

Bilanț după 24 ore:
Total lichide: 4500 ml

8.4. Tratamentul după reechilibrarea metabolică

Alimentația se poate relua progresiv din momentul în care bolnavul simte senzația de foame și toleranța digestivă s-a restabilit. Realimentarea se va face cu prudență și progresiv cu: piure de fructe, supă, compot, lapte, piure de cartofi etc.

Trecerea de la administrarea exclusiv intravenoasă a insulinei, la administrarea subcutanată se poate realiza astfel:

- pe lângă insulina administrată în perfuzie, se injectează subcutanat 1,5-2 ui I.R. pentru 10 g de glucide (1 UG) cu 30 de minute înainte de momentul alimentației;
- în momentul întreruperii perfuziei cu insulină se trece la tratamentul injectabil subcutanat într-o schemă de tratament insulinic intensiv (BPT). Doza de insulină se calculează la 1-1,5 ui/kg. Din doza de insulină/24 ore, I.R. reprezintă 60% (20% dimineața, 20% la prânz, 20% seara) și I.I. 40%.

De cele mai multe ori, în primele zile necesarul de insulină poate fi mai mare de 1 ui/kg, adaptarea dozelor făcându-se în funcție de valorile glicemiei determinate preprandial.

9. Complicațiile cetoacidozei diabetice

Principalele complicații ale CAD sunt reprezentate de:

- Edemul cerebral acut (ECA);
- Hipoglicemia;
- Hipopotasemia;
- Insuficiența renală acută;
- Sindromul de aspirație;
- Acidoza hipercloremică;
- Edemele postinsulinice

9.1. Edemul cerebral acut

Debutul simptomatologiei are loc la 4-16 ore de la începerea terapiei, într-un moment în care parametri clinici și biologici indică o evoluție favorabilă:

- starea de șoc a fost compensată;
- acidoza a fost parțial corectată;
- glicemia este în scădere.

Din punct de vedere clinic se constată:

- deteriorarea neurologică progresivă în contradicție cu ameliorarea parametrilor de laborator:
  - cefalee - reprezintă semnalul de alarmă privind iminența apariției ECA;
  - letargie;
  - alterarea stării de conștiență cu progresiune rapidă spre comă profundă și moarte cerebrală;
  - poziție de decorticare sau decerebrare;

- reflexe anormale;
- convulsii;
- stop respirator ca urmare a angajării centrilor bulbari în gaura occipitală;

- diminuarea reflexului fotomotor;
- hiperpirexie;
- hipertensiune arterială.

Examenele paraclinice evidenţiază:

- hipertensiunea lichidului cefalorahidian;
- edem papilar;
- presiune intraoculară inegală şi în creştere;
- diabet insipid;
- anomalii EEG;
- anomalii la tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară sugestive pentru edemul cerebral şi hipertensiunea intracraniană, uneori asociate cu tromboze şi infarcte cerebrale.

Deşi incidenţa reală a acestei complicaţii nu este cunoscută, forme subclinice de edem cerebral sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu CAD, forma clinic manifestă fiind doar faza finală a unui fenomen comun.

O serie de studii privind incidenţa reală a ECA în CAD evidenţiază creşteri ale volumului cerebral şi a presiunii lichidului cefalorahidian la majoritatea pacienţilor cu CAD, fără a fi însoţite de modificări ale statusului neurologic.

Mai multe teorii încearcă explicarea evenimentelor fiziopatologice care conduc la apariţia acestei complicaţii:

- Cea mai acceptată ipoteză la ora actuală invocă existenţa unui dezechilibru între sistemul nervos central şi lichidul extracelular care determină mişcarea apei în virtutea gradientului osmotic spre creer, determinând creşterea de volum a acestuia. În timpul perioadei hiperosmolare are loc creşterea în paralel şi a osmolarităţii cerebrale prin sinteza de osmoli idiogeni. Metabolizarea acestor molecule sau eliberarea lor se produce mult mai lent decât scăderea osmolarităţii plasmatice datorate terapiei, ceea ce determină apa să treacă din lichidul extracelular în creer. Experimentele animale vin să susţină această teorie, dar există şi anumite concluzii contradictorii. Astfel este interesantă evidenţierea osmolilor idiogeni la vârful perioadelor de hiperosmolaritate plasmatică, însă prezenţa acestora nu a mai putut fi demonstrată în momentul instalării edemului cerebral.
- Unii autori au emis o ipoteză potrivit căreia glucoza rămâne în sistemul nervos central la o concentraţie mai crescută decât în ser ceea ce determină atragerea apei spre creer, însă experimentele animale nu au putut dovedi această ipoteză.
- Rolul posibil al insulinei în determinismul ECA este evidenţiat de Arieff şi Kleeman care nu au reuşit să determine apariţia ECA la animale de laborator la care corecţia acidozei şi hiperglicemiei s-a realizat folosind doar fluide şi dializa peritoneală, fără a utiliza insulina. De asemenea Tornheim a constatat apariţia ECA la şoarecii trataţi cu lichide şi insulină, dar nu şi la cei trataţi doar cu lichide. Implicarea insulinei în producerea edemului cerebral este în

continuare neprecizată, unele studii demonstrând totuşi un influx de Na^+, K^+ şi apă în celula nervoasă sub acţiunea insulinei.

- Deşi administrarea de bicarbonat este considerată de unii autori ca factor favorizant al apariţiei ECA, există raportate în literatură numeroase cazuri care nu au primit bicarbonat. Acidoza paradoxală a sistemului nervos central este o consecinţă unanim acceptată a terapiei cu bicarbonat, însă nu pare să joace un rol în dezvoltarea edemului cerebral.
- O ultimă ipoteză consideră că terapia cu soluţii hipotone şi hiponatremia secundară (există şi evidenţe ale unei secreţii inadecvate de vasopresină la aceşti pacienţi) stau la baza edemului cerebral. Totuşi majoritatea cazurilor de ECA nu prezentau hiponatremie, unele având chiar hipernatremie.

Odată instalat ECA tratamentul este nespecific şi în mare parte se referă doar la măsuri suportive:

- intubaţie cu hiperventilaţie în vederea scăderii $paCO_2$ care induce secundar vasoconstricţie cerebrală;
- manitolul administrat precoce poate reduce presiunea intracraniană, însă utilizarea lui trebuie făcută cu prudenţă deoarece:
  - poate agrava hipertonicitatea serului;
  - are efecte toxice renale;
  - poate induce fenomene de rebound.

  Doza recomandată este de 0,5-2 g/kg/24 ore în perfuzie continuă sau administrată în 4-6 prize.
- Corticoterapia are un rol discutabil în reducerea ECA din CAD. Se recomandă Dexametazona sau Betametazona în doze de 0,5 mg/kg/24 ore.

Aproximativ 50% din pacienţi supravieţuiesc acestei complicaţii devastante, unii dintre ei cu sechele neurologice redutabile.

9.2. Hipoglicemia

Este de obicei consecinţa nedeterminării glicemiei orare sau mai rar a preocupării exagerate a medicului de a scădea cât mai rapid glicemia.

Ea apare în cursul tratementului în condiţiile în care:

- nu se realizează o monitorizare orară a glicemiei;
- se adoptă scheme de tratament cu administrare de insulină intramuscular;
- apar necorelări între perfuzia de insulină şi cea de glucoză;
- nu se înlocuieşte serul fiziologic cu glucoză atunci când glicemia scade sub 250-300 mg%;
- nu se adaptează dozele de insulină la valorile glicemiei.

Tratamentul hipoglicemiei include:

- administrarea de glucoză 33% i.v. în bolus (1-3 ml/kg/doză);
- înlocuirea perfuziei de ser fiziologic cu glucoză 10%;
- reducerea dozei de insulină administrată în perfuzie continuă (Tabelul 11.10);
- evitarea tratamentului discontinuu intramuscular cu insulină în CAD.

9.3. Hipopotasemia

Hipopotasemia poate fi evidentă clinic sau biologic încă de la început sau, cel mai adesea apare după instituirea tratamentului CAD.

Principalele cauze care determină apariţia sau agravarea hipopotasemiei sunt:

- pierderea de potasiu prin diureză;
- diluţia potasiului seric prin terapia de rehidratare;
- mişcarea potasiului din spaţiul extracelular în celulă ca urmare a:
  - corecţiei acidozei metabolice;
  - începerii administrării de glucoză;
- utilizarea potasiului în procesul de glicogenogeneză.

Consecinţele instalării hipopotasemiei sunt reprezentate de:

- ileusul paralitic şi hipotonia musculară, ambele fiind factori favorizanţi în apariţia vărsăturilor şi a sindromului de aspiraţie;
- apariţia undelor U pe ECG, iritabilitate miocardică cu apariţia ectopiilor ventriculare până la fibrilaţie ventriculară;
- scăderea diurezei.

Tratamentul hipopotasemiei severe constă în:

- introducerea potasiului în perfuzie încă de la începutul terapiei de rehidratare dacă valoarea potasemiei este sub 3 mMol/l la prima determinare, fără a mai aştepta reluarea diurezei;
- creşterea concentraţiei de potasiu în soluţiile perfuzate la 60 mMol/l sub monitorizarea obligatorie EKS;
- administrarea suplimentară de potasiu pe sonda nazogastrică;
- înlocuirea serului fiziologic cu glucoză 5% sau 10% când glicemia ajunge la 300 mg% pentru a încetini pătrunderea potasiului în celulă;
- oprirea administrării de bicarbonat.

9.4. Insuficienţa renală acută

Este de obicei consecinţa deshidratării severe fiind de origine prerenală, sau mult mai rar ca parte a sindromului de insuficienţă multiorganică din stările septice. În general pacienţii cu CAD în ciuda unui grad ridicat de deshidratare (10% sau peste) au diureza păstrată datorită glicozuriei care induce o diureză osmotică.

Hipovolemia prelungită, scăderea tensiunii arteriale şi implicit reducerea perfuziei renale determină în final apariţia insuficienţei renale acute (diureză sub 1 ml/kg/oră).

Aceasta este în general reversibilă, reluarea diurezei şi chiar poliurie prin mecanism osmotic realizându-se la scurt timp după începerea rehidratării, hiperglicemia acţionând ca un adevărat diuretic.

Monitorizarea diurezei orare este importantă în această fază a terapiei, pentru aprecierea gradului de insuficienţă renală, dar şi ulterior, când prin refacerea perfuziei renale se instalează poliuria, impunând suplimentarea necesarului hidric cu volumul pierdut prin diureză.

În absența unei hipopotasemii severe (K^+ <3 mMol/l), administrarea potasiului în perfuzie trebuie amânată până la reluarea diurezei.

Nereluarea diurezei după primele 2 ore de rehidratare impune măsuri suplimentare de tratament cum sunt:

- Furosemid intravenos în doză de 1-10 mg/kg (nu se va depăşi doza de 10 mg/kg/24 ore datorită nefrotoxicității)
- Dopamină la doză diuretică de 2-4 μg/kg/min
- Manitol 0,5 g/kg/doză (doză unică datorită nefrotoxicității)
- Hemodializă în caz de:
  - hiperpotasemie;
  - hiper sau hiponatremie severă;
  - acidoză metabolică necontrolabilă medicamentos;
  - hiperhidratare.

9.5. Sindromul de aspirație

Este consecința aspirării conținutului gastric în căile respiratori datorită:

- tulburărilor de deglutiție asociate cu lipsa de protecția a căilor aeriene care apar la bolnavul comatos cu CAD;
- administrării prea precoce de alimente sau lichide per os, în condițiile în care motilitatea gastro-intestinală afectată de hipopotasemie nu s-a restabilit complet;
- vărsăturilor datorate edemului cerebral postterapeutic asociate cu alterarea statusului neurologic.

Simptomatologia se instalează rapid, în 90% din cazuri în prima oră după episodul de aspirație şi constă în tuse, cianoză, dispnee, tahipnee, febră. Apneea şi şocul pot apare în cazul aspirării unor volume mari de conținut gastric în căile aeriene. Stetacustic pulmonar se decelează wheezing şi raluri difuze. Radiografia toracică evidențiază infiltrate alveolare localizate sau cel mai frecvent bilaterale.

Tratamentul profilactic este cel mai eficient şi constă în prevenirea vărsăturilor prin:

- Instalarea unei sonde nazogastrice la pacienții comatoşi încă din momentul internării sau atunci când se constată primele semne de degradare neurologică ca urmare a instalării edemului cerebral postterapeutic. La aceşti pacienți sonda nazogastrică este de preferat să fie introdusă după asigurarea căilor aeriene folosind sonde de intubație orotraheală cu balonaş.
- Introducerea alimentației orale progresiv, doar după corecția hipopotasemiei şi reluarea corespunzătoare a motilității gastro-intestinale.

Tratamentul curativ constă în următoarele măsuri luate de urgență:

- aspirarea hipofaringiană şi administrarea de oxigen;
- intubația endotraheală şi aspirarea conținutului endobronşic pe sonda de intubație;
- ventilație mecanică cu presiune pozitivă la cazurile severe;

- tratamentul profilactic al suprainfecției bacteriene și corticoterapia au indicații discutabile, nefiind recomandate de toți autorii.

Prognosticul depinde de severitatea aspirației, prezența suprainfecției bacteriene, precum și de severitatea afecțiunilor asociate.

Vindecarea radiologică în condițiile unei evoluții favorabile poate fi observată după aproximativ 2 săptămâni.

Mortalitatea prin pneumonia de aspirație este estimată la circa 25%.

9.6. Acidoza hipercloremică

Poate apare în condițiile pierderilor excesive de bicarbonat și corpi cetonici prin urină asociată cu administrarea excesivă de Cl^- care este în general supracorectat în toate schemele de tratament. Deficitul de sarcină electrică negativă (gaura anionică) este compensat în aceste condiții de ionul de Cl^- cu apariția acidozei hipercloremice.

Tratamentul constă în administrarea de bicarbonat de sodiu, în aceste condiții neexistând rezerve de corpi cetonici care să fie metabolizate la bicarbonat.

9.7. Edemele postinsulinice

Pot apare la scurt timp după începerea terapiei cu insulină a CAD și se manifestă prin apariția edemelor, creșterea în greutate, distensie abdominală și alterarea acuității vizuale. În absența unei afectări cardiovasculare sau renale concomitente aceste manifestări au fost puse pe seama administrării de insulină. Simptomele dispar de obicei spontan.

10. Profilaxia cetoacidozei diabetice

10.1. La bolnavii cu DZ tip 1 cunoscut

Profilaxia CAD se realizează prin educația medicală a bolnavului pentru ca acesta să efectueze:

- autocontrolul glicemic și urinar pluricotidian (3-4 ori pe zi);
- efectuarea cetonuriei (obligatorie) în cazul în care:
  - glicemia > 300 mg%
  - infecții intercurente;
  - glicozurie intens pozitivă (situații când nu se efectuează autocontrolul urinar de rutină și pentru cetonurie).

  Efectuarea cetonuriei este singura analiză ce arată riscul evoluției spre CAD.
- adaptarea dozelor de insulină în caz de hiperglicemie;
- doze suplimentare de I.R. în infecții intercurente, când apare hiperglicemia.

Cetoacidozele recurente sunt mai frecvente la cazurile sociale, când pacientul în mod intenționat nu-și efectuează insulina, în scopul atragerii atenției celor din jur asupra sa.

10.2. La bolnavii cu DZ tip 1 la debut

Se remarcă importanţa diagnosticului precoce al DZ tip 1 prin:

- Educaţia medicală a populaţiei prin mass media, pentru o adresabilitate precoce la medic în caz de poliurie, polidipsie, scădere ponderală;
- Atenţionarea medicilor de familie (scrisoare metodologică vezi Anexe) asupra posibilităţii diagnosticării DZ tip 1 la orice vârstă (sugar, copil mic)

Întrucât incidenţa DZ tip 1 la copii este mică, acest diagnostic nu este în atenţia medicului.

Glicemia ar trebui efectuată în toate cazurile în care există o scădere ponderală inexplicabilă (adesea asociată cu polifagie), o stare de deshidratare fără vărsături şi diaree, o alterare a stării generale cu un examen clinic normal într-un context epidemiologic viral (ce poate constitui factorul declanşator), infecţii cutanate bacteriene sau micotice recidivante.

Concluzii

- *Definiţie*: CAD = hiperglicemie + glicozurie + cetoză + acidoză metabolică.
- *Etiopatogenie*: deficit absolut/relativ de insulină asociat cu hipersecreţia hormonilor de contrareglare.
- *Fiziopatologie*:
  - hiperglicemia se corelează cu gradul deshidratării;
  - există întotdeauna un deficit global de potasiu, indiferent de valorile serice iniţiale ale K^+-emiei;
  - acidoza lactică agravează cetoacidoza;
  - nivelul seric al $NaHCO_3$ este întotdeauna scăzut.
- *Tablou clinic*:
  - semne de cetoacidoză - halena acetonemică, respiraţia Kussmaul;
  - diureza este păstrată în ciuda deshidratării (în absenţa şocului hipovolemic);
  - coma se instalează tardiv.
- *Tablou biologic*:
  - hiperglicemie, corelată cu deficitul funcţiei renale;
  - glicozurie, cetonurie;
  - acidoză metabolică.
- *Principii generale de tratament*:
  - corecţia stării de şoc:
    - NaCl 0,9% 20 ml/kg în pev rapidă sau bolus (sub monitorizarea pulsului TA, timpului de recolorare);
    - se poate repeta la nevoie;
  - insulinoterapia - din momentul stabilirii diagnosticului:
    - 0,1 ui/kg/oră în perfuzie paralelă, concomitent cu soluţiile perfuzate;

    sau
    - 22 ui/1000 ml în toate soluţiile perfuzate;

- reechilibrarea hidro-electrolitică şi acido-bazică:
  - ♦ cantitate:
    ⇒ pierderi (10% din greutate) + necesarul (2000 ml/m^2s.c.);
  - ♦ timp:
    ⇒ 24-36 (48) ore;
  - ♦ soluţii:
    ⇒ NaCl 0,9% la glicemii > 250 mg%;
    ⇒ glucoză 5-10% la glicemii < 250 mg%;
  - ♦ electroliţi:
    ⇒ $NaHCO_3$ la pH < 7,1;
    ⇒ NaCl
    ⇒ KCl după reluarea diurezei (K^+ seric > 3 mMol/l) sau de la început (K^+ seric < 3 mMol/l);
    ⇒ calciu, magneziu - în funcţie de ionograma serică;
- tratamentul factorilor declanşatori (infecţii);
- greşeli de evitat:
  - ♦ hiperhidratarea;
  - ♦ scăderea brutală a glicemiei;
  - ♦ utilizarea soluţiilor hipoosmolare într-o comă hiperosmolară;
- scheme de tratament:
  - ♦ multe, nici una nu este perfectă;
  - ♦ trebuie individualizată la situaţia concretă a fiecărui bolnav;
  - ♦ este orientativă, nefiind un substituent al judecăţii clinice, bazată pe cunoştinţe fiziopatologice;
- monitorizarea clinică şi bio-paraclinică:
  - ♦ urmărirea permanentă a bolnavului de către echipa medic-asistentă medicală;
  - ♦ glicemie orară;
  - ♦ ionogramă serică;
  - ♦ Astrup;

- *Complicaţii de temut*:
  - edemul cerebral acut;
  - hipopotasemia;
  - hipoglicemia.
- *Profilaxie*:
  - la debutul DZ:
    - ♦ informarea populaţiei asupra mijloacelor de debut ale DZ tip 1 prin mijloace mass media;
    - ♦ atenţionarea personalului medical (medici de familie, spital, asistente medicale) de a lua în considerare diagnosticul de DZ tip 1 la copilul cu enurezis, scădere ponderală, deshidratare aparent inexplicabilă (fără vărsături, diaree, lipsă de aport)
    - ♦ efectuarea glicozuriei (glicemiei) în stările infecţioase, comatoase etc.

- la pacientul cu DZ cunoscut:
  - educație specifică pentru efectuarea autocontrolului, adaptarea dozelor de insulină;
  - rezolvarea sau ameliorarea factorilor psihologici implicați în determinismul CAD recurente.

Bibliografie:

***Consensus guidelines for the management of Insulin-Dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence, 1995

Adrogrue HJ, Wilson H, Boyd AE et al: Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 307:1603, 1982

Arlan LR, Ragnar H: Diabetic ketoacidosis guidelines. Clin Ped 6:261, 1996

Beer SF: Fatal ketoacidosis. Lancet 1: 563, 1986

Bellingham AJ, Detter JC, Lenfant C: The role of hemoglobin affinity for oxigen and red-cell 2,3-diphosphoglycerate in the management of diabetic ketoacidosis. Trans Assoc Am Physicians 83:113, 1970

Brink S, Bran L: Cetoacidoza diabetică şi zilele de rău. În Şerban V., Brink S.: Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului, Ed. De Vest, 1996: 219-237

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Publ,1987 in Chicago-London , 199-234

Dahlquist G, Gustavsson KH, Holmgren G et al: The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age. A prospective study 1977-1980. Acta Pediatr Scand 71:7, 1982,

Elliot J. Krane: Diabetic Ketoacidosis. Pediatric Clinics of North America, Vol 34, No 4, August 1987, 935-960

Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin endocrinol Metab 57:177, 1983

Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 309:159, 1983

Ion Hăulică: Fiziologie umană, Editura medicală, Bucureşti, 737, 1989

Keller U, Berger W: Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Diabetes 29:87, 1980

Kety SS, Polis BD, Nadler CS et al: the blood flow and oxygen consumption of the human brain in the diabetic acidosis and coma. J Clin Invest 27:500, 1984

Kreisberg RA: Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesisand treatment. Ann Intern Med 88:681, 1978

Lestradet H, Dieterlen Ph. L'enfant et son diabete. Nos enfants, Privat Toulouse 1983

Matz R: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. Lancet 2:289, 1987

Miles JM, Rizz RA, Haymond MV et al: Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: Evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic

ketoacidosis. Diabetes 29: 925, 1980
Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 105:836, 1986
Oh MS, Banerji MA, Caroll HJ: The mechanism of hypercloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. Diabetes 30:310, 1981
Oski FA: Insulin dependent diabetes melitus. Principles and practice of Pediatrics 1987, 1994
Owen OE, Licht JH, Sapir DG: Renal function and effects of partial rehydration during diabetes ketoacidosis. Diabetes 30Ş510, 1981
Plotnik LP: Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Melitus, cap 380 in Oski's Pediatrics "Principles and Practice", 3rd Ed. Lippincott, 1999
Posner JB, Plum F: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in sistemic acidosis. N Engl J Med 277:605, 1986
Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS: Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. N Engl J Med 310:810, 1984
Ram K Menon, Mark A Sperling: Pediatric Critical Care, 798, 1992
Sacca L, Vigorito C, Cicala M et al: Role of gluconeogenesis in epinephrine-stimulated hepatic glucose production in humans. Am J Phisol 245:e294, 1983
Sperling M. Diabetes mellitus cap 559 in Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Ed. W B Saunders Philadelphia, 1999, 1763-89
Valeriu Popescu: Diabetul zaharat. Tratat de pediatrie vol 3, 527-534, 1985
Zimmer PZ, Taft P, Ennis GC et al: Acid production in diabetic acidosis: A more rational approach to alkali replacement. Br Med J 3:610, 1970

CAPITOLUL XII

HIPOGLICEMIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1

IOANA MICLE, SIMONA TURCU

1. Introducere

Hipoglicemia reprezintă cea mai frecventă complicaţie acută ce apare în cursul DZ tip 1. Ea este consecinţa unei substituţii insulinice imperfecte cuplată cu un răspuns contrareglator deficitar.

Hipoglicemia este de fapt un dezechilibru între disponibilitatea în glucoză (provenită din alimentaţie sau din neoglucogeneza hepatică) şi consumul ei la nivelul diferitelor ţesuturi.

Teama de hipoglicemie reprezintă un factor limitant major al complianţei la tratament. Hipoglicemia severă produce cea mai mare anxietate, atât în rândul copiilor cât şi al părinţilor, dar este rareori o cauza directă de deces. Spre deosebire de adult, la copii se produc foarte rar hipoglicemii profunde şi de lungă durată cu risc vital, aceasta deoarece copilul spre deosebire de adult este în permanenţă înconjurat de anturaj (atât la şcoală cât şi acasă).

O subinsulinizare cronică (cu menţinerea unei glicozurii "de siguranţă") este o modalitate simplă de a evita orice accident hipoglicemic, atitudine recomandată de majoritatea diabetologilor până în 1980.

Studiul DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) publicat în anul 1993 a reprezentat un punct de cotitură în tratamentul DZ tip 1, deoarece s-a demonstrat corelarea apariţiei complicaţiilor cronice cu o hiperglicemie de durată. *Acest fapt a determinat renunţarea definitivă la glicozuria "de siguranţă" şi utilizarea tuturor mijloacelor terapeutice (insulină, alimentaţie, exerciţiu fizic, educaţie) pentru obţinerea unei glicemii cât mai apropiate de normal.*

În acest fel, hipo- şi hiperglicemia în DZ reprezintă, atât pentru medic cât şi pentru pacient, o adevărată "Scyla şi Charybda a navigatorilor".

2. Definiţie.

Se consideră hipoglicemie o valoare a glicemiei sub 20mg% la nou-născut, sub 40 mg% la sugar şi sub 65mg% la copil şi adolescent.

Există numeroase limite, imperfecţiuni, comentarii posibile la aceste valori. Astfel, glicemia măsurată în sângele integral este cu 15-20% inferioară celei măsurată în plasmă, glicemia venoasă este cu 5% mai mică decât cea capilară, care la rândul ei este cu 5% mai mică decât glicemia din sângele arterial. Aceste diferenţe sunt cu atât mai importante cu cât insulinemia este mai mare (printr-o utilizare celulară crescută).

Atât copiii nediabetici, cât şi cei cu DZ tip 1, pot prezenta valori de 50 mg% fără nici un semn clinic de hipoglicemie. Totodată, simptome de hipoglicemie pot apărea la valori normale sau chiar crescute ale glicemiei. Deci nu există o corelaţie directă între valoarea glicemiei şi manifestările clinice clasice de hipoglicemie.

Diagnosticul hipoglicemiei bazat pe triada Whipple cuprinde asocierea simptomelor de hipoglicemie cu o glicemie scăzută şi cu reversibilitatea acestor simptome după creşterea glicemiei.

Şi această definiţie este imperfectă deoarece în hipoglicemiile asimptomatice lipsesc simptomele de hipoglicemie , iar glicemia nu poate fi determinată întotdeauna pentru a dovedi existenţa ei. De aceea rămâne ca singurul criteriu de diagnostic reversibilitatea simptomelor după creşterea glicemiei.

Din aceste considerente, trebuie recunoscute limitele şi imperfecţiunile definiţiei hipoglicemiei actual acceptate. Doar hipoglicemia severă, ce prezintă semne neuroglicopenice şi care necesită administrarea de glucagon sau glucoză i.v. poate fi definită fără nici o ambiguitate şi doar aceasta poate fi corect raportată statistic.

3.Epidemiologie.

Raportarea statistică a hipoglicemiilor este extrem de dificilă, iar diferenţele între studiile efectuate se datorează vârstei de debut variate, duratei de evoluţie diferită A DZ, hipoglicemiilor asimptomatice sau diverselor definiţii ale hipoglicemiei.

Adevărata prevalenţă a hipoglicemiilor nu este cunoscută deoarece episoadele minore sau medii nu sunt raportate sau rămân necunoscute.

Studii privind prevalenţa hipoglicemiilor severe la copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1 arată valori între 2,7 şi 85,7 episoade/100pacienţi/an.

Studiul DCCT (1993) a arătat că grupul pacienţilor aflaţi pe TII prezintă o incidenţă a hipoglicemiilor severe de 3 ori mai mare decât cei aflaţi pe TC (86 episoade hipoglicemice/100pacienţi/an care au necesitat asistenţă şi 28 episoade de comă hipoglicemică sau crize convulsive/100pacienţi/an).

Nu toţi autorii au aceleaşi constatări. O analiză diferenţiată a datelor provenite din 29 de centre care au participat la studiul DCCT arată că nu există o corelaţie unitară între valorile HbA_{1c} şi rata hipoglicemiilor, iar o metanaliză a datelor provenite din studii de lungă durată (Wang şi colab 1993, Schütz şi colab 1994) nu a găsit un risc crescut semnificativ statistic de hipoglicemie la pacienţii aflaţi pe TII.

Experienţa clinicii noastre susţine ultimele studii şi de aceea nu considerăm întemeiate ezitările în introducerea TII la copiii şi adolescenţii cu diabet, riscul apariţiei hipoglicemiilor severe depinzând de educaţia pacientului în scopul recunoaşterii hipoglicemiilor şi de adaptarea profilactică a dozelor de insulină şi nu

de schema terapeutică cu insulină.

4. Fiziopatologia hipoglicemiilor

4.1. Importanţa glucozei pentru metabolismul cerebral.

Creierul uman este un organ cu o mare activitate metabolică. La adult el reprezintă doar 2% din greutatea corporală, dar consumă 20% din totalul de oxigen necesar metabolismului, iar la copil metabolismul cerebral este şi mai activ având un vârf între 4-9 ani. (M.Evans). Studii in vivo referitoare la metabolismul cerebral al copilului au arătat cum creierul acestuia utilizează glucoza la o rată de 4-5 mg/100g creier/min.

Unele ţesuturi cum sunt muşchiul sau ficatul pot folosi drept sursă de energie în afara glucozei şi acizi graşi liberi, lactat sau cetone. *Activitatea metabolică cerebrală depinde în principal de glucoză. Depozitele de glucoză de la nivelul SNC sunt neglijabile. Din acest motiv funcţia cerebrală depinde de asigurarea continuă a glucozei necesară metabolismului, din circulaţia sangvină.*

Creierul nu poate realiza neoglucogeneză, nu poate stoca glucoza sub formă de glicogen şi nici nu o poate capta din circulaţie în afara unui gradient de concentraţie. Din aceste considerente, scăderea glicemiei la o valoare de 50 mg% se repercută asupra funcţiei cerebrale. Primele consecinţe sunt reducerea performanţelor intelectuale, apoi tulburările de comportament, hiperreactivitatea sau iritabilitatea. În evoluţie apar tulburările de conştienţa putând merge până la convulsii, comă şi în final moarte cerebrală.

Protecţia creierului în faţa unei hipoglicemii se realizează prin trei mecanisme:

- creşterea moderată a debitului sanguin cerebral (prin SN autonom);
- creşterea captării cerebrale de glucoză;
- utilizarea unor substraturi energetice alternative în lipsa glucozei (corpi cetonici, ß-hidroxibutirat, lactat, alanină), dar numai în anumite zone ale creierului.

Deşi capacitatea creierului copilului de a capta corpii cetonici este considerabilă, posibilitatea de a-i produce este limitată în special datorită hiperinsulinemiei din hipoglicemia din DZ tip 1 care inhibă nu numai producţia hepatică de glucoză, dar şi lipoliza şi cetogeneza.

Privarea creierului de sursa energetică majoră (glucoza) şi limitarea utilizării substraturilor energetice alternative datorită hiperinsulinemiei are consecinţe grave asupra metabolismului cerebral (scăderea consumului de O_2, creşterea distrucţiei de componente structurale endogene cu eliberare de aminoacizi şi acizi graşi liberi, precum şi distrugerea integrităţii membranare).

Toate aceste trei mecanisme, nu pot realiza însă o bună protecţie a creierului în faţa unei hipoglicemii şi de aceea SNC devine senzorul primar al hipoglicemiei cu declanşare consecutivă a mecanismelor de contrareglare atât de necesare menţinerii homeostaziei glicemice.

4.2. Fiziologia echilibrului glicemic la nediabetici.

Nivelul glicemic plasmatic este important atât pentru funcţia cerebrală cât şi pentru întregul organism, de aceea homeostazia glicemică are un rol deosebit şi este rezultatul unui echilibru permanent între producţia şi consumul de glucoză din organism. În principal, acest echilibru este controlat prin trei mecanisme:

- autoreglarea hepatică,
- eliberarea de hormoni de contrareglare care se opun efectului hipoglicemiant al insulinei,
- apariţia unor simptome specifice.

Autoreglarea hepatică este capacitatea ficatului de a-şi modifica producţia de glucoză în funcţie de glicemie în afara oricărei intervenţii neurohormonale.

Contrareglarea reprezintă ansamblul răspunsurilor hormonale şi metabolice la hipoglicemie al căror scop este de a readuce glicemia la valori normale (cu absenţa unui răspuns hiperglicemic).

Simptomele specifice de hipoglicemie sunt acelea care alarmează (avertizează) pacientul asupra hipoglicemiei şi îl determină să-şi ia măsuri de precauţie (să mănânce), cu echilibrare glicemică consecutivă.

La nediabetic, prima reacţie a organismului la o scădere a glicemiei este supresia secreţiei endogene de insulină de către celulele ß pancreatice. Acest mecanism este foarte important şi eficient pentru că prin scăderea insulinei în circulaţia portală este favorizată neoglucogeneza hepatică stimulată de hormonii de contrareglare.

În al doilea rând, ca răspuns la hipoglicemie creşte secreţia de hormoni de contrareglare: glucagon, adrenalină, cortizol şi hormon de creştere (GH).

Glucagonul- O valoare a glicemiei de 70mg% stimulează secreţia de glucagon de către celulele α pancreatice. Dacă glicemia scade în continuare până la valori de 50 mg% concentraţia periferică de glucagon se dublează în 30 de min. Deşi secreţia de glucagon poate fi inhibată de insulina intrainsulară şi stimulată de către catecolamine, aceşti doi factori par să joace un rol minor în secreţia glucagonului consecutiv unei hipoglicemii. Glucagonul determină glicogenoliză hepatică şi apoi neoglucogeneză. El nu are efect pe utilizarea periferică a glucozei.

Catecolaminele-Hipoglicemia activează SN autonom şi determină secreţia de catecolamine de către medulosuprarenală începând de la o valoare a glicemiei de 60-70 mg%. Adrenalina creşte glicemia prin activarea neoglucogenezei hepatice cuplată cu glicogenoliză, dar, creşte utilizarea periferică a glucozei. Deci, spre deosebire de glucagon, doar acţiunea hepatică a catecolaminelor are un rol hiperglicemiant. Aceste efecte metabolice sunt mediate de receptorii β_2 adrenergici. Catecolaminele inhibă şi secreţia endogenă de insulină printr-un efect la nivelul receptorilor α adrenergici şi sunt responsabile de semnele clinice „adrenergice" de hipoglicemie.

Cortizolul şi hormonul de creştere(GH)-sunt secretaţi în egală măsură ca răspuns la hipoglicemie şi au efecte antiinsulinice prin creşterea producţiei hepatice de

glucoză şi scăderea utilizării ei periferice.

Un deficit de secreţie a unuia dintre aceşti hormoni nu poate fi compensat printr-o creştere mai mare a celorlalţi. (Bolli).

Rolul contrareglator al fiecărui hormon este bine individualizat, existând unele diferenţe în ceea ce priveşte momentul intervenţiei şi modalitatea de a acţiona pe lanţul metabolic glicemic.

Glucagonul şi adrenalina reprezintă hormoni de primă linie. Ei sunt secretaţi în câteva minute de la scăderea glicemiei. Glucagonul are efecte doar la nivel hepatic (glicogenoliză şi apoi gluconeogeneză). Adrenalina are efecte atât hepatice (ca şi glucagonul), cât şi extrahepatice (creşte utilizarea glucozei la nivel muscular, stimulează lipoliza, suprimă secreţia insulinei endogene).

Într-o etapă mai tardivă se secretă ca şi hormoni de contrareglare ai hipoglicemiei cortizolul şi hormonul de creştere. Ambii hormoni acţionează atât la nivel hepatic crescând producţia de glucoză, cât şi la nivel periferic reducând utilizarea acesteia. (Fig.12.1.).

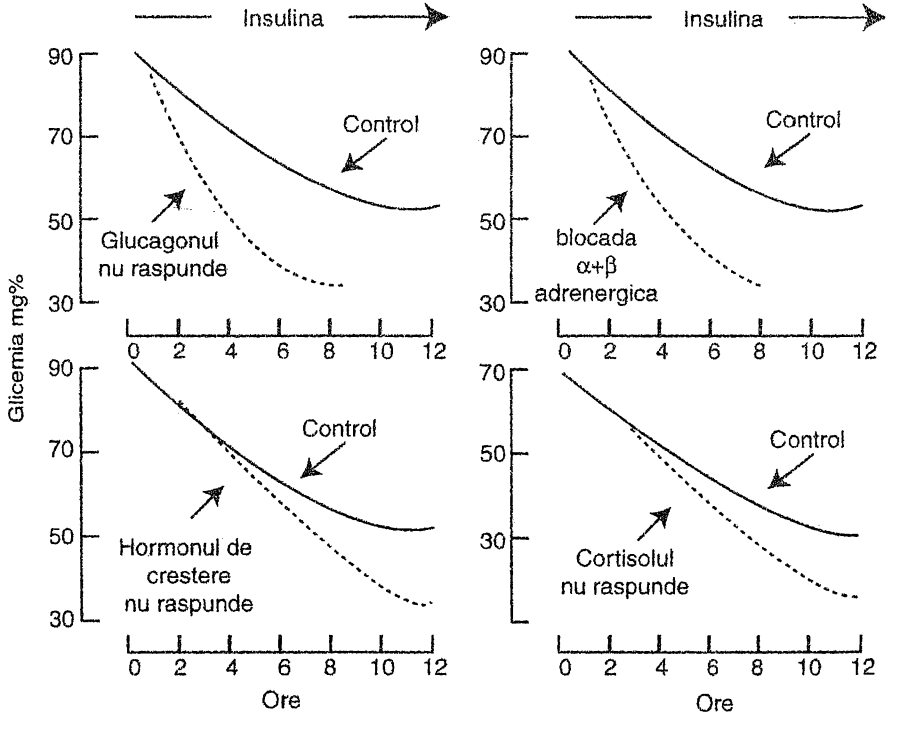


Fig. 12.1. Rolul hormonilor de contrareglare în faţa unei hipoglicemii induse prin administrarea unei infuzii de insulină s.c. 0-12 ore. Linia continuă reprezintă nivelul glicemic ca răspuns la insulină, linia întreruptă reprezintă nivelul glicemic când răspunsul hormonului respectiv este blocat. (După Bolli)

Simptomele ce apar ca urmare a hipoglicemiei sunt atât neurogene autonome colinergice şi adrenergice (anxietate, palpitaţii, foame, transpiraţii, iritabilitate, tremurături etc), cât şi neuroglicopenice (oboseală, tulburări de vedere etc). Aceste simptome sunt deosebit de importante pentru alertarea pacientului asupra hipoglicemiei şi pentru a-i permite să-şi ia măsuri de corectare a ei (ingestia de glucide). Blocarea farmacologică a eliberării de hormoni de contrareglare determină apariţia hipoglicemiei severe (comă, convulsii) fără preexistenţa simptomelor de alarmă.

Dacă glicemia scade progresiv, eliberarea hormonilor de contrareglare apare înaintea apariţiei simptomelor de hipoglicemie (Fig. 12.2.). Schwantz şi Gerich au dovedit că secreţia de hormoni de contrareglare (glucagon, adrenalină, cortisol, GH) apare la o glicemie în sângele arterial între 70-65 mg%, că simptomele neurogene şi neuroglicopenice apar în jurul valorii de 55-50 mg%, iar tulburările funcţiei cognitive se înregistrează la o glicemie sub 50 mg%.

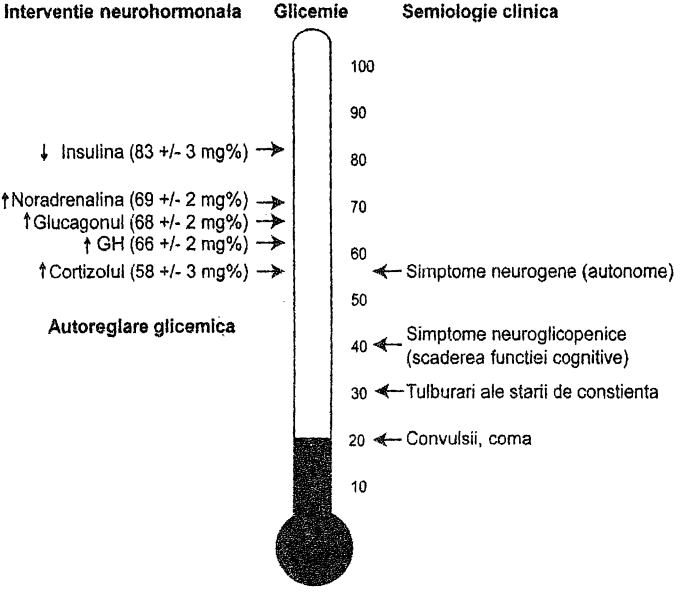


Fig. 12.2. Reglarea, contrareglarea hormonală şi semiologia clinică la nediabetici.

4.3. Fiziopatologia hipoglicemiei în DZ tip 1

Hipoglicemia ce apare la pacientul cu DZ tip 1 se deosebeşte de hipoglicemia nediabeticului.

Derularea fiziologică a mecanismelor de contrareglare este perturbată chiar din prima şi cea mai importantă etapă: imposibilitatea influenţării hiperinsulinemiei. Insulina injectată subcutanat, continuă să acţioneze determinând astfel o hiperinsulinemie la nivel portal. Această hiperinsulinemie cupează acţiunea cea mai

eficientă şi rapidă a hormonilor de contrareglare şi anume creşterea producţiei hepatice de glucoză.

Hiperinsulinemia absolută sau relativă este de fapt cauza hipoglicemiei din DZ tip 1.

Eficienţa contrareglării la subiectul sănătos este foarte bună, motiv pentru care hipoglicemia la acesta este foarte rară. Pe lângă hiperinsulinemia prezentă la bolnavul diabetic cu hipoglicemie, *deteriorarea mecanismelor de contrareglare explică frecvenţa şi gravitatea hipoglicemiei la bolnavul cu DZ tip 1.*

Bolli afirmă că *un deficit de secreţie a glucagonului* în caz de hipoglicemie apare destul de precoce în DZ tip 1. Cauza exactă a acestei scăderi a răspunsului glucagonului în hipoglicemie nu se cunoaşte, dar nu depinde de existenţa neuropatiei diabetice. Un rol important se pare că îl joacă hipoglicemiile iatrogene repetate.

Când răspunsul glucagonului la hipoglicemie este deficitar, celălalt hormon de contrareglare de primă linie, şi anume adrenalina devine de o importanţă critică. Din nefericire însă, în evoluţia de lungă durată a DZ tip 1 se adaugă şi o reducere a răspunsului adrenalinic la scăderea glicemiei, probabil ca un element precoce al neuropatiei diabetice.

Răspunsul cortizolului şi al GH-ului la hipoglicemie rămâne mult timp normal şi poate scădea doar la diabetul cu evoluţie de lungă durată.

Una dintre cele mai importante noţiuni apărute în ultimii ani cu rol în înţelegerea dispariţiei simptomatologiei hipoglicemice este aceea de **prag glicemic cerebral.** Acesta este reprezentat de valoarea glicemiei plasmatice la care SNC devine neuroglicopenic şi declanşează mecanismele de contrareglare. Pragul glicemic cerebral de percepţie a hipoglicemiei nu este fix ci depinde de antecedentele glicemice ale pacientului.

În caz de hipoglicemie cronică (în insulinoame) sau hipoglicemie recurentă (în DZ), răspunsul cerebral de alarmă apare la valori tot mai mici ale glicemiei. Acest fenomen se datorează creşterii pragului glicemic cerebral de stimulare a hormonilor de contrareglare. Pe de altă parte, în hiperglicemia cronică (DZ dezechilibrat metabolic) apar semne de alarmă neuroglicopenice şi hipersecreţie de hormoni de contrareglare la valori glicemice normale sau chiar crescute.

Importanţa practică a acestor constatări este deosebită: *un pacient cu DZ tip 1 poate avea simptome de hipoglicemie sau nu în funcţie de valorile glicemice din perioada anterioară.* De exemplu, un pacient cu DZ tip 1 care a avut frecvente hipoglicemii (chiar zilnic) nu prezintă simptome de alarmă (neurogene, neuroglicopenice) la valori critice ale glicemiei deoarece pragul glicemic cerebral a crescut şi nu sunt declanşate mecanismele de contrareglare. El poate face astfel hipoglicemii severe (comă, convulsii). Acest proces este însă reversibil. Astfel, dacă valorile glicemice sunt menţinute câteva zile la valori normale se restabileşte pragul cerebral glicemic cu apariţia simptomatologiei clinice în momentul scăderii glicemiei la valori sub 70-65 mg%.

Există o ierarhie în apariţia simptomelor şi semnelor clinice în caz de hipoglicemie (Fig. 12.2.) cu afectarea funcţiei cerebrale când glicemia scade la 50 mg%. La pacienţii cu hipoglicemie cronică şi recurentă prin creşterea pragului

glicemic cerebral apare o falsă *"protecție cerebrală"*, astfel încât debutul disfuncției cognitive apare la valori mai mici ale glicemiei.

Explicația acestor constatări clinice s-a făcut pe baza unor studii experimentale.

La șoareci hipoglicemia recurentă (cronică) crește eficiența preluării glucozei de către creier și invers, hiperglicemia scade eficiența preluării glucozei de către SNC.

Studii la om au dovedit că preluarea glucozei de către creier este mai mare în hipoglicemia pacienților cu un bun control metabolic (valori mici ale HbA_{1c}). (Mc Call citat de Bolli)

Aceste constatări experimentale au susținut ideea că preluarea glucozei de către creier depinde de nivelele glicemice plasmatice din antecedentele pacientului.

Hipoglicemia cronică accelerează transportul glucozei la nivel cerebral. Apare astfel o situație paradoxală în care avem hipoglicemie plasmatică cu normoglicemie cerebrală (fără neuroglicopenie). Astfel, creierul nu răspunde la hipoglicemie pentru că nu este neuroglicopenic și răspunsul adrenergic este blocat. În acest fel, funcția cognitivă este păstrată la valori mici ale glicemiei. Absența simptomatologiei neurogene face ca pacientul să nu sesizeze hipoglicemia și să nu ia măsurile corespunzătoare (ingestia de glucide). Scăderea glicemiei în continuare face ca transportul glucozei la nivel cerebral să devină nesatisfăcător. Neuroglicopenia va apare acut și sever (cu comă și convulsii).

Dispariția simptomatologiei hipoglicemice se corelează deci cu alterarea mecanismelor de contrareglare și constă în principal în scăderea eliberării de adrenalină și glucagon. Prevenirea hipoglicemiilor determină reversibilitatea simptomatologiei hipoglicemice și îmbunătățirea răspunsului glucagonului și adrenalinei la hipoglicemie. Reversibilitatea răspunsului adrenergic este mai rapidă în DZ tip 1 cu debut recent, mai lent în DZ tip 1 cu evoluție îndelungată fără a se afla în legătură directă cu apariția neuropatiei autonome.

Tratamentul intensiv cu insulină are ca scop obținerea unei glicemii cât mai apropiate de valorile normale în scopul evitării complicațiilor cronice microangiopatice.

Deoarece substituția insulinică este imperfectă evitarea hipoglicemiilor ușoare și medii este aproape imposibilă. Apar astfel 1-2 episoade hipoglicemice /zi. Aceste hipoglicemii iatrogene repetate determină prin mecanismele descrise anterior apariția de hipoglicemii asimptomatice cu risc de hipoglicemii severe. Din acest punct de vedere, evitarea hipoglicemiilor iatrogene chiar cu prețul unei glicemii medii peste valorile normale, are rol în profilaxia hipoglicemiilor asimptomatice. Trebuie deci găsit un echilibru în evitarea atât a hipo-, cât și a hiperglicemiilor, valoarea optimă a HbA_{1c} fiind între 6 și 7,5%.

5. Cauzele hipoglicemiilor.

Principalele trei cauze care pot duce la hipoglicemie sunt de fapt cele care influențează glicemia:

- insulina în exces;
- aportul glucidic alimentar insuficient;
- consum crescut de glucoză în timpul unui exerciţiu fizic excesiv.

Hiperinsulinemia reprezintă cauza cea mai frecventă a hipoglicemiilor şi apare în următoarele circumstanţe:

- scăderea necesarului insulinic în instalarea perioadei de remisiune, după infecţii şi după un efort fizic excesiv (prelungit),
- *autocontrol deficitar* bazat doar pe glicozurii (absenţa glicozuriei) poate fi în

- Hipoglicemie—60 mg%;
- Normoglicemie;
- dar şi în caz de hiperglicemie-cu valori sub pragul renal - 170 mg%),

caz de:

- tehnică deficitară a injecţiei de insulină (administrare intramusculară din greşeală când ţesutul celular subcutanat este redus, administrare intravenoasă),
- agitare insuficientă a insulinei intermediare până la o suspensie uniformă,
- nerespectarea concentraţiei de insulină (100u.i./ml, 40u.i./ml) sau a siringilor corespunzătoare concentraţiei (ex: injecţie de insulină 100u.i./ml cu siringă 1ml=40u.i.),
- supradozarea insulinei intermediare de dimineaţa pe motivul unei hiperglicemii matinale,
- absorbţie prea rapidă a insulinei injectate (baie caldă, plajă, masajul locului de injecţie, schimbarea locului de injecţie, activitate fizică imediat după injecţie etc.).

Aportul glucidic insuficient poate reprezenta de asemenea o cauză de hipoglicemie:

- inapetenţa,
- refuzul alimentaţiei la copilul mic (capricii alimentare),
- greţuri, vărsături, diaree,
- omiterea unei mese sau a unei gustări.

Activitatea fizică excesivă sau neprevăzută (ca orar) , poate fi cauză de hipoglicemii în timpul, dar mai ales după terminarea exerciţiului fizic. Un antrenament în cursul după-amiezii poate fi cauză de hipoglicemie nocturnă, aceasta dacă nu s-a redus doza de insulină sau dacă nu s-a suplimentat aportul glucidic.

Orice hipoglicemie trebuie notată în carnetul de tratament la rubrica observaţii (oră, simptome).

După corectarea ei se analizează cauza hipoglicemiei pentru a o îndepărta sau a o evita. Dacă hipoglicemiile se repetă la aceeaşi oră, trebuie revizuită schema terapeutică, repartiţia dozelor de insulină-rapidă şi intermediară.

După o hipoglicemie a cărei cauză nu a putut fi evidențiată, indiferent de rezultatele autocontrolului urinar și glicemic efectuat după accidentul hipoglicemic, a doua zi va fi scăzută doza de insulină care a acționat în momentul hipoglicemiei

Exemplu de tratament insulinic:
dimineața: 7u.i.I.R.+3u.i.I.I.,
prânz: 6 u.i. I.R.,
seara: 7 u.i. I.R.+6 u.i. I.I..
Hipoglicemie ora 15^{00} de cauză neprecizată, aport suplimentar de 20g glucide.
Glicemie ora 19^{00}—260 mg%, glicozurie intens pozitivă.
A doua zi la prânz se scade doza de I.R. cu 1-2 u.i (adaptare profilactică a dozei de insulină) cu toate că glicemia de la ora 19^{00} a fost cu o zi înainte 260 mg%. Această valoare a glicemiei a fost urmarea unui surplus de aport glucidic și a efectului de contrareglare hormonală (glucagon, adrenalină, GH, cortisol).

Hipoglicemiile care apar înainte de prânz, în caz de asociere dimineața de I.R.+I.I. se datorează cumulului acțiunii maxime a I.I.și a acțiunii I.R. Aceste hipoglicemii se vor menține în cazul scăderii dozei de I.R. de dimineață: ele se pot corecta fie prin diminuarea dozei de I.I. de dimineața, fie printr-un supliment glucidic la ora 10^{00}.

6. Factorii favorizanți ai producerii hipoglicemiilor.

În mod cert hipoglicemiile sunt mai frecvente în prezența următorilor factori:
- autocontrol absent sau deficitar (glicemii rar efectuate la domiciliu),
- educație deficitară în special în ceea ce privește adaptarea profilactică a dozelor de insulină de către pacient sau de către familia acestuia,
- obiective de glicemie preprandială prea mici (de exemplu între 60-120mg%),
- nerespectarea orelor de masă și a gustărilor. Adolescenții care dorm târziu dimineața (în compensație cu culcatul târziu seara) pot face hipoglicemii dimineața la ora 7^{00}-8^{00} prin acțiunea insulinei intermediare injectate seara înainte de culcare și întârzierea micului dejun.

Controlul metabolic bun cu o valoare normală (sau foarte aproape de normal) a HbA_{1c} este mijlocul și nu scopul în sine al tratamentului în DZ tip 1.

Există o categorie de factori de risc hipoglicemic ce reduc din obiectivele euglicemiei:
- existența de hipoglicemii severe, frecvente, a căror cauză nu poate fi aparent precizată,
- context psiho-social defavorabil fără implicarea (motivarea) pacientului și a familiei face iluzorie adeziunea la o insulinoterapie corectă și respectarea unei alimentații corespunzătoare,
- vârsta mică a pacientului face dificil diagnosticul precoce al hipoglicemiei și o alimentație corectă e de multe ori problematică (capricii alimentare, refuzul unor anumite alimente de multe ori cele care asigură aportul glucidic),

- evoluţia de lungă durată a diabetului implică aproape întotdeauna o deteriorare a mecanismelor de contrareglare, cu scăderea pragului glicemic cerebral, cu risc de hipoglicemii asimptomatice şi consecutiv risc de hipoglicemii severe.

7. Tabloul clinic al hipoglicemiilor

În cadrul tabloului clinic al hipoglicemiilor pot fi descrise o serie de *simptome. şi semne.*

Simptomele sesizate de bolnav sunt clasificate în simptome neurogene şi neuroglicopenice.

Simptomele neurogene autonome sunt urmarea unei hipersecreţii adrenergice (tremurături, tahicardie, paloare, palpitaţii, anxietate) şi colinergice (transpiraţii, foame, greţuri, parestezii periorale).

Simptomele neuroglicopenice sunt urmarea privării creierului de glucoză (performanţe cognitive scăzute, cefalee, diplopie, tulburări de vedere, somnolenţă, ameţeli, greţuri).

La copil, simptomele hipoglicemiei diferă net de cele ale adulţilor trataţi cu insulină deoarece include modificările de comportament ca expresie principală a glicemiei scăzute, observaţii ce au implicaţii importante în educarea părinţilor privind hipoglicemia.

Anturajul avizat remarcă o serie de semne: paloare, tulburări de comportament (râs, plâns nemotivat), tulburări de vorbire, etc. (Tabelul 12.1.).

De obicei fiecare copil prezintă anumite simptome în cursul hipoglicemiilor, întotdeauna aceleaşi: unii copii au o senzaţie acută de foame, alţii tremură şi transpiră etc.

În caz de hipoglicemie severă apar progresiv tulburări ale stării de conştienţă: agitaţie, convulsii, comă. După normalizarea glicemiei, pacienţii pot rămâne obnubilaţi, dezorientaţi timp de mai multe ore sau chiar zile. În general apare o amnezie retrogradă.

Hipoglicemiile nocturne sunt greu de diagnosticat şi din acest motiv produc o stare de anxietate părinţilor. Somnul este neliniştit, cu coşmaruri. Dimineaţa copilul se trezeşte obosit, cu cefalee.

Frecvent, copiii acuză simptome de hipoglicemie la o valoare normală a glicemiei. *Simptomele hipoglicemiei nu sunt patognomonice, aceleaşi simptome pot apărea şi în caz de teamă, nervozitate etc.* Copilul, de multe ori dorind să mănânce ceva dulce motivează că are hipoglicemie.

Din aceste considerente în caz de suspiciune a unei hipoglicemii este importantă determinarea glicemiei (dacă aceasta este posibilă).

Fiecare pacient prezintă *o anumită simptomatologie care îi este caracteristică* pe care el trebuie să o recunoască. În cazul în care nu este posibilă efectuarea glicemiei (pe stradă, la şcoală, etc) este necesar să îşi ia măsurile de tratament imediat. În acest fel se împiedică evoluţia spre hipoglicemii severe.

Tabelul 12.1. Semne si simptome neurogene si neuroglicopenice din cadrul hipoglicemiilor

Semne si simptome	Simptome	Semne
Neurogene = autonome Prin hipersecreție adrenergică și colinergică	*Adrenergice* • Tremurături • Paloare • Palpitații • Anxietate *Colinergice* • Transpirații • Foame • Grețuri • Parestezii periorale	• Paloare • Tahicardie • Midriaza
Neuroglicopenice (prin deficit de glucoză la nivel SNC)	• Performanțe cognitive scăzute • Cefalee • Diplopie • Tulburări de vedere • Somnolență • Anestezie periorală • Ameteli • Grețuri	• Atenție scăzută • Modificări de comportament (râs, plâns nemotivat, agresivitate) • Confuzie • Dificultăți de vorbire (afazie) • Tulburări de coordonare motorie • Dezorientare extremă • Pierderea stării de conștientă • Convulsii localizate/ generalizate

Factorii ce influențează la pacientul cu DZ tip 1 apariția simptomelor neurogene (autonome) de hipoglicemie sunt:

- calitatea echilibrului metabolic;
- valoarea inițială a glicemiei;
- viteza de scădere a glicemiei;
- severitatea și frecvența hipoglicemiilor anterioare;
- durata diabetului.

Observații cu utilitate practică

Pragul glicemic la care se declanșează mecanismele de contrareglare este corelat cu mărimea glicemiei medii. Dar acest prag este corelat și cu *valoarea glicemiei de la care se pleacă:* astfel la o scădere a glicemiei de la 60 mg% la 40 mg % pot să lipsească simptomele hipoglicemice, dar să fie prezente la o reducere de la 90 mg% la 40 mg%.

Pragul glicemic la care bolnavul prezintă simptome de hipoglicemie este influenţat şi de viteza cu care glicemia scade.

O scădere a glicemiei de la 100 mg% la 40 mg% în decurs de câteva minute produce simptome caracteristice, pe când aceeaşi scădere în decurs de 30 minute (o oră) poate să rămână asimptomatică. Putem întâlni şi situaţia în care o scădere bruscă a glicemiei de la 300 mg% la 150 mg% să producă simptome neurogene şi să rămână asimptomatică la o scădere a glicemiei de la 130 mg% la 50 mg%, anturajul poate sesiza însă semne hipoglicemice (paloare, tulburări de comportament etc.).

O altă constatare practică este aceea că *în cazul repetării hipoglicemiilor pe parcursul mai multor zile simptomele neurogene (adrenergice) se reduc progresiv de la o hipoglicemie la alta.*

Cu cât durata de evoluţie a diabetului este mai lungă cu atât simptomele neurogene apar la glicemii tot mai mici şi sunt de intensitate tot mai redusă. Cu timpul hipoglicemia este anunţată în primul rând de simptome neuroglicopenice (diplopie, slăbiciune, oboseală) şi în final de semne neuroglicopenice (anturajul remarcă modificări de comportament, confuzie, afazie, tulburări de coordonare motorie, etc).

În această ultimă situaţie riscul unei hipoglicemii severe (convulsii, comă) este mare.

Concluzie:

Simptomatologia hipoglicemiei este individualizată de la caz la caz, atât în ceea ce priveşte modul de manifestare cât şi pragul glicemic la care se instalează,

Valoarea glicemiei la care apar manifestările clinice de hipoglicemie este influenţată de numeroşi factori,

În primul rând apar simptome neurogene autonome apoi neuroglicopenice,

Recunoaşterea acestor simptome este deficitară la copilul mic şi imediat după debutul diabetului,

În cadrul educaţiei bolnavului cu DZ tip 1 trebuie insistat asupra simptomelor de hipoglicemie şi atitudinii ce trebuie adoptată în prezenţa lor pentru profilaxia hipoglicemiilor severe.

8. Clasificarea hipoglicemiilor.

În faţa unei hipoglicemii, trebuie apreciată gravitatea acesteia ţinând cont de:

- valoarea glicemiei;
- durata hipoglicemiei;
- capacitatea bolnavului de a-şi corecta singur hipoglicemia.

Din punct de vedere clinico-terapeutic hipoglicemiile pot fi clasificate în:

- hipoglicemii asimptomatice (glicemie<65mg%)
- hipoglicemii simptomatice
  - usoare,
  - medii,
  - severe.

În cadrul ***hipoglicemiilor asimptomatice*** bolnavul nu prezintă nici un simptom de hipoglicemie la o valoare a glicemiei mai mică de 65mg%. .Medicul sau anturajul inițiat (familie de obicei) poate sesiza semne sugestive de neuroglicopenie:afazie, tulburări de comportament (râs, plâns nemotivat, agresivitate, paloare, tulburări de atenție, midriază). Din acest motiv, literatura anglosaxonă le mai numește și *hipoglicemii "unawarness"* (neconștientizate, nesesizate de bolnav).

Hipoglicemiile ușoare sunt sesizate de bolnav care poate lua măsuri de tratament (ingestia de alimente cu conținut de glucide rapide).

Hipoglicemiile medii sunt cele în care este necesară intervenția persoanelor din anturaj pentru corectarea hipoglicemiei. La copilul mic și preșcolar nu putem vorbi niciodată de hipoglicemii ușoare ci doar de hipoglicemii medii deoarece copilul mic nu se poate ajuta singur.

Hipoglicemiile severe sunt cele în care apar semne neuroglicopenice severe (comă, convulsii) și este necesară administrarea de glucagon (în afara spitalului) sau de glucoză hipertona i.v. (în spital).

Hipoglicemiile ușoare pot fi întâlnite aproape zilnic la bolnavii cu DZ tip 1 cu un control metabolic bun. Hipoglicemiile medii și severe trebuie să aibă o incidență scăzută, putând fi utilizate ca un criteriu al calității tratamentului în DZ tip 1.

8.1. Hipoglicemia asimptomatică

A. Definiție

Hipoglicemiile asimptomatice pot fi definite ca reducerea/lipsa percepției unor simptome specifice care în mod normal informează bolnavul că glicemia a scăzut la valori atât de mici încât poate determina neuroglicopenie (pierderea cunoștinței).

B. Fiziopatologie

Hipoglicemia, așa cum am mai menționat, este de fapt consecința unei substituții insulinice imperfecte și a unui mecanism contrareglator deficitar. O valoare cât mai apropiată de normal a glicemiei (în scopul evitării apariției complicațiilor cronice microangiopatice) nu se poate obține decât cu prețul unor hipoglicemii ușoare.

Principala cauză a hipoglicemiilor asimptomatice o reprezintă hipoglicemiile cronice sau recurente.(în insulinoame sau hiperinsulinizare). În aceste două situații crește pragul glicemic cerebral de declanșare a mecanismelor de contrareglare Scăderea mecanismelor de contrareglare și mai ales scăderea adrenalinei induce dispariția semnelor de alarmă ale hipoglicemiei.

Profilaxia hipoglicemiilor recurente restabilește contrareglarea adrenalinică,

- mai rapid și mai bine în DZ tip 1 cu debut recent;
- mai lent în DZ tip 1 cu durată evolutivă mai îndelungată.

Acest răspuns adrenergic nu se mai reface în cazul în care au apărut deja manifestări clinice de neuropatie autonomă. (Fig. 12.3.).

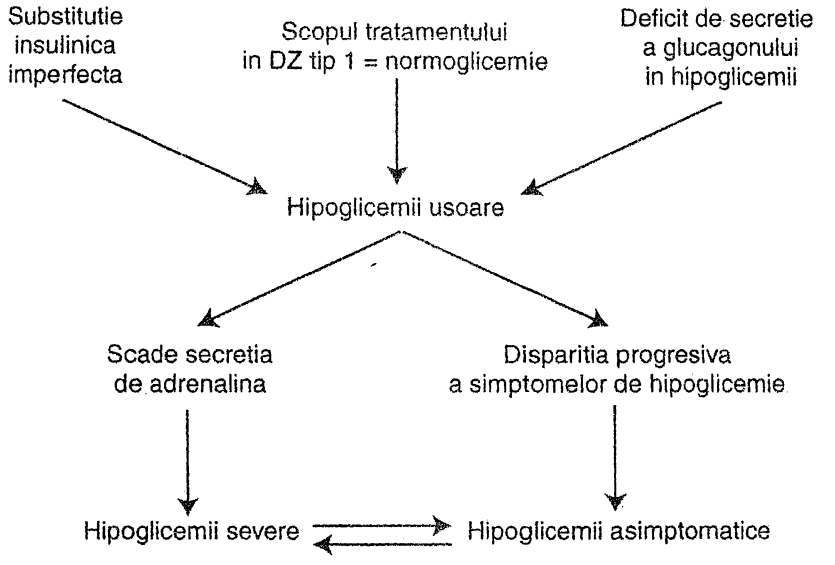


Fig. 12.3. Episoadele frecvente de hipoglicemii uşoare cresc riscul de hipoglicemii severe (Bolli citat de Soltesz)

Consecinţele practice ale acestor constatări sunt:

- necesitatea profilaxiei hipoglicemiilor medii şi severe recurente pentru a nu se instala hipoglicemiile asimptomatice;
- grijă deosebită în adaptarea insulinoterapiei după apariţia neuropatiei autonome-situaţie în care dispare răspunsul adrenergic la hipoglicemie.

C. Cercul vicios-hipoglicemii recurente-hipoglicemii asimptomatice

Euglicemia datorită substituţiei insulinice imperfecte se obţine cu preţul unor hipoglicemii uşoare recurente (1-2/zi). Acestea cresc transportul glucozei la nivel cerebral. Astfel apare o situaţie paradoxală: scăderea glucozei în sânge (hipoglicemie), dar o cantitate normală (sau aproape normală) de glucoză la nivel cerebral-aceasta echivalează cu absenţa neuroglicopeniei. În acestă situaţie creierul nu răspunde la hipoglicemie pentru că nu este neuroglicopenic, iar răspunsul autonomic (adrenergic) este redus. Astfel se explică păstrarea funcţiei cognitive sub pragul glicemic la care în mod normal apare o disfuncţie cognitivă. Glicemia cel mai adesea continuă să scadă pentru că în absenţa simptomelor de alarmă, bolnavul cu DZ neavizat nu ia măsuri de corectare (ingestia de glucide) şi totodată nu apare secreţia hormonală de contrareglare (adrenergică). Transportul glucozei la nivelul SNC nu mai poate fi realizat când glicemia este foarte mică(<30mg%) şi scade brusc. Urmarea este instalarea bruscă a unei neuroglicopenii acute şi severe cu pierderea stării de conştienţă, convulsii, comă.

Practic trebuie evitate pe de o parte atât hipoglicemiile recurente pentru a face profilaxia hipoglicemiilor asimptomatice şi prin aceasta reducerea riscului de hipoglicemii severe, iar pe de altă parte, evitarea hiperglicemiei pentru a împiedica instalarea complicaţiilor cronice microangiopate şi neuropatia diabetică. Din acest punct de vedere valorile optime ale HbA 1c se consideră între 6 şi 7,5%.

8.2. Hipoglicemiile nocturne.

Hipoglicemiile nocturne apar relativ frecvent, unele studii arătând că 54% din totalul hipoglicemiilor apar între ora 24^{00} seara şi ora 8^{00} dimineaţa.

Cauzele de apariţie a acestor hipoglicemii sunt următoarele:

- doză prea mare de I.I. administrată seara pe fondul unei creşteri a sensibilităţii la insulină în cursul nopţii, ca urmare a hiperglicemiei matinale datorată fenomenului Somogy;
- cantitate mică de glucide la gustarea de la ora 21^{00} (la 2 ore de la administrarea I.I.;
- efort fizic excesiv în cursul după-amiezii (refacerea rezervelor de glicogen continuă şi în cursul nopţii).

Majoritatea hipoglicemiilor nocturne sunt asimptomatice, uneori pacientul are un somn agitat, coşmaruri, se trezeşte dimineaţa cu cefalee, obosit, transpirat.

Studii efectuate pe grupuri de adolescenţi au arătat că la aproximativ 70% din pacienţi hipoglicemiile nocturne nu conturbă somnul şi nu au fost observate nici măcar modificări ale ritmului cardiac. Aceleaşi studii arată că răspunsul adrenergic este redus în timpul somnului. Această inabilitate a hipoglicemiei de a induce un răspuns epinefrinic în timpul somnului creşte susceptibilitatea la hipoglicemii nocturne asimptomatice cu risc de hipoglicemii severe a pacienţilor cu DZ tip 1.

Un alt mare pericol al hipoglicemiilor nocturne îl reprezintă rebaund-ul hiperglicemic matinal (fenomenul Somogy) cu creşterea consecutivă a dozelor de insulină administrate seara. Pe lângă hiperglicemia matinală, în urina de dimineaţă poate apare cetonuria în absenţa glicozuriei sau cu o glicozurie minimă.

Apariţia riscului de hipoglicemii severe, precum şi instalarea fenomenului Somogy sunt două motive esenţiale pentru profilaxia hipoglicemiilor nocturne. În această situaţie, este extrem de importantă determinarea glicemiei la ora 3^{00} noaptea pentru a putea adapta corect dozele de insulină.

Exemplu: D. Roxana, 6 ani, are un tratament cu 2 injecţii de insulină în amestec:

- Dimineaţa 2 u.i. I.R.+ 4 u.i. I.I.
- Seara 2 u.i. I.R.+ 2 u.i. I.I.

La autocontrolul de dimineaţă:
Glicemie 180 mg%
Glicozurie absentă
Corpi cetonici +
Interpretarea acestor investigaţii este următoarea:
Hiperglicemia este urmarea unei hipoglicemii din cursul nopţii (fenomenul Somogy=hiperglicemia posthipoglicemică prin hipersecreţia de hormoni de contrareglare).

Glicozuria este absentă pentru că glicemia nu a depăşit pragul renal pentru glucoză,

Cetonuria este urmarea deficitului de glucoză intracelular, celula a apelat la lipoliză ca sursă de energie.

Ca atitudine practică există două variante:

a) Dovedirea hipoglicemiei nocturne cu determinarea glicemiei la ora 3^{00} noaptea (oră cu riscul cel mai mare pentru hipoglicemie). În cazul în care glicemia <80mg%:

- se administrează un supliment glucidic "rapid".
- în seara următoare se va scădea doza de I.I. responsabilă de hipoglicemie (adaptare profilactică a dozei de insulină). Deci se vor administra 2 u.i. I.R.+ 1 u.i. I.I..

b) Scăderea I.I. de seara pentru a îndepărta riscul producerii unei hipoglicemii severe. Deci la ora 19^{00} se administrează 2 u.i. I.R.+ 1 u.i. I.I. şi se va determina glicemia la ora 3^{00} noaptea (această ultimă atitudine este mai prudentă).

9. Consecinţele neuropsihice ale hipoglicemiilor.

Dată fiind importanţa glucozei pentru metabolismul cerebral, principalele consecinţe ale hipoglicemiilor sunt legate de funcţionalitatea sistemului nervos. Decesul este excepţional pentru că aşa cum am mai arătat, hipoglicemiile severe la copil faţă de adult sunt rapid diagnosticate întrucât atât în familie cât şi la şcoală există un anturaj avizat. Datorită faptului că hipoglicemia severă intervine pe un sistem nervos în curs de maturare, mai importante sunt consecinţele pe termen lung asupra dezvoltării neuropsihice a copilului şi adolescentului cu DZ tip 1.

Hipoglicemiile uşoare nu au repercursiuni sechelare asupra SN, singurul risc fiind acela că repetarea lor creşte riscul de hipoglicemii asimptomatice şi severe.

Hipoglicemiile medii pot antrena anomalii neuropsihice: reducerea performanţelor motorii şi intelectuale (atenţie, memorie,etc). Deşi aceste anomalii sunt tranzitorii, ele pot antrena perturbări în activitatea şcolară şi socială.

Hipoglicemiile severe, prelungite, repetate determină anomalii EEG definitive mai ales la copilul mic. Din acest motiv, un control glicemic suboptimal (cu un nivel al HbA1c mai mare decât cel recomandat la copilul mare şi adolescent) este varianta optimă pentru copilul mic.

Studii transversale şi retrospective demonstrează efectele cumulative asupra funcţionalităţii cerebrale a hipoglicemiilor severe la copilul diabetic (Szoltesz). Un factor predictiv extrem de important este vârsta de debut a DZ tip 1. La copiii cu debut sub vârsta de 5 ani a fost găsit un deficit intelectual moderat într-un procent de 24%, iar la cei cu debut peste vârsta de 5 ani deficitul intelectual moderat a fost găsit în 6% dintre pacienţi. (Bernard Beaufrere).

10. Tratamentul hipoglicemiilor

Pacienţii şi părinţii educaţi recunosc cu uşurinţă hipoglicemiile simptomatice uşoare şi medii de la apariţia primelor simptome şi confirmă diagnosticul prin determinarea glicemiei.

Hipoglicemiile la diabetici necesită un tratament de urgenţă ce poate fi efectuat cel mai adesea de pacient sau de persoanele din anturaj.

10.1. Hipoglicemiile uşoare şi medii

Prima precauţie în faţa unei hipoglicemii este evitarea oricărei activităţi fizice: întreruperea jocului, a exerciţiului fizic şi *"aducerea zahărului la copil şi nu ducerea copilului la zahăr"*. (Beaufrere).

Ingestia unui glucid cu absorbţie rapidă se poate face din proprie iniţiativă (în hipoglicemiile uşoare) sau cu ajutorul anturajului (hipoglicemiile medii). Pot fi utilizate preparate speciale de glucoză (Dextro-Energen, Dextro-pur, Hypostop) sau zahărul (glucoză + fructoză). Cuburile de zahăr au avantajul că sunt uşor de procurat, de transportat (şcoală, vizite, bunici). **Copilul va avea întotdeauna asupra sa zahăr sau glucoză în buzunar, geantă.,** etc. Inconvenientul zahărului cubic este că se administrează greu dacă pacientul nu colaborează (la sugar se poate dizolva).

Aportul de glucide "rapide"(glucoză, zahăr) poate fi asigurat şi prin administrarea de sucuri comerciale (coca-cola) sau dulceaţă (conţine 60g zahăr la 100g dulceaţă). Dezavantajul acestui ultim preparat este că nu e întotdeauna la îndemână.

Copilul şcolar poate uneori mima hipoglicemia pentru a obţine dulciuri altfel interzise.

Fructele (banane, portocale, mere) şi sucurile de fructe prin conţinutul scăzut în glucoză şi crescut în fructoză (care nu influenţează rapid glicemia) sunt mai puţin indicate în corectarea de urgenţă a unei hipoglicemii.

Cantitatea de glucide recomandată este variabilă depinzând de vârsta copilului, de calitatea glucidelor, de cauza hipoglicemiei,etc.

Doza de zahăr indicată este:

- 5g la sugar şi copilul mic,
- 10g după vârsta de 5 ani,
- 15g la adolescent.

(1 cub de zahăr = 1 linguriţă = 5g zahăr).

Bineînţeles că această cantitate poate varia, uneori este suficient un cub de zahăr (linguriţă), alteori sunt necesare chiar 10 cuburi. *Ideal glicemia trebuie adusă la valori normale fără a trece în extrema de hiperglicemie.* Din acest motiv se aşteaptă 10-15 minute pentru ameliorarea simptomelor şi de abia apoi se reînnoieşte ingestia de zahăr.

Tendinţa generală a copiilor, părinţilor şi medicilor este de a administra în exces glucide cu absorbţie rapidă, aşa cum o dovedesc glicemiile, glicozuriile după o hipoglicemie (hiperglicemiile importante nu sunt urmarea contrareglării). Teama de o hipoglicemie severă stă la baza acestei hipercorecţii şi este dificil să convingi pacienţii şi părinţii că trebuie aşteptat, că glicemia nu creşte instantaneu după ingestia zahărului sau chiar a glucozei.

În cazul în care hipoglicemia survine la distanţă de masa următoare, după administrarea de glucide rapide (glucoză, zahăr) trebuie să se asocieze şi ingestia de glucide lente (pâine, paste făinoase) pentru a împiedica recăderea hipoglicemică (este cazul hipoglicemiilor din cursul serii şi al nopţii).

Pentru corecţia unei hipoglicemii asimptomatice descoperită cu ocazia determinării glicemiei preprandiale în cadrul autocontrolului glicemic nu este nevoie de ingestia de glucide rapide, ci doar de luarea mesei programate imediat, având însă la îndemână şi sucuri zaharate în cazul în care apar semne clinice de hipoglicemie. Dacă valoarea glicemiei este foarte mică (40-50mg%) injecţia de insulină se va efectua imediat după alimentaţie.

10.2. Hipoglicemiile severe.

Hipoglicemiile severe presupun perturbări ale stării de conştienţă, când reflexul de deglutiţie este alterat, iar tratamentul în această situaţie este injectabil.

În afara spitalului (sau a unui cabinet medical)- se administrează glucagon (Gluca-Gen-Hipokit). Efectul hiperglicemiant este acelaşi dacă se injectează i.m., subcutanat sau intravenos. (Mühlhauser). *Este de preferat a se recomanda administrarea subcutanată pentru că tehnica de injecţie este aceeaşi ca pentru insulină, iar în starea de panică creată oricum în anturaj, se mai poate adăuga un motiv în plus de spaimă (tehnică de injecţie neobişnuită, ac lung, etc).*

Steiminger publică în 1993 un studiu prin care dovedeşte că administrarea glucagonului sub formă de pulbere intranazal are aceleaşi efecte hiperglicemiante. Din păcate din motive de retehnologizare a industriei farmaceutice (schimbarea liniei de producţie) preparatul de glucagon neinjectabil nu este încă disponibil în farmacii.

Doza de glucagon ce trebuie injectată depinde de vârstă:

- 0,3 mg la sugar,
- 0,5mg la copilul mai mic de 10 ani,
- 1mg la copilul peste 10 ani.

Glicemia revine la valori normale în 10-15 minute-starea de conştienţă reapare şi mai repede. Lipsa răspunsului scontat în 15 minute trebuie să determine repetarea injecţiei şi transportarea la spital a bolnavului.

Reacţiile adverse ale glucagonului sunt greţurile şi vărsăturile(ele pot surveni însă şi după hipoglicemia severă cu edem cerebral post convulsii).

Imediat după revenirea stării de conştienţă trebuie convins copilul să bea cantităţi mici şi repetate de sucuri cu glucide "rapide" şi apoi să mănânce şi glucide "lente". Dacă senzaţia de greaţă, vărsăturile împiedică alimentaţia este necesară instalarea unei perfuzii intravenoase cu glucoză10% pe timp de câteva ore. În cazuri excepţionale în care glicogenul hepatic este epuizat (hipoglicemii severe în cursul nopţii, după un exerciţiu fizic excesiv) este inutil de a repeta injecţia. Singura soluţie în această situaţie este administrarea de glucoză i.v.

O altă situaţie ce poate fi întâlnită este: revenirea la normal a glicemiei, dar cu menţinerea stării de inconştienţă. Este inutilă creşterea glicemiei peste 150mg% în speranţa rezolvării stării neurologice. Starea de inconştienţă în aceste situaţii se datorează edemului cerebral şi trebuie tratat ca atare.

În spital sau cabinet medical şcolar, unde există personal calificat atitudinea corectă şi logică este administrarea de glucoză hipertonă i.v. (cu toate dificultăţile existente uneori în prezenţa unui sindrom convulsiv). Doza de glucoză recomandată este de 1ml/kg de glucoză 40-50% sau de 2ml/kg de glucoză 30%.

În continuare, după normalizarea glicemiei, atitudinea este similară cu cea descrisă după administrarea de glucagon.(Tabelul 12.2.)

Tabelul 12.2. Simptome de hipoglicemie la copiii diabetici şi recomandări terapeutice (ISPAD)

Severitate	Simptome şi semne clinice	Tratament
Uşoară	*Simptome neurogene uşoare (adrenergice şi colinergice)* - foame, slăbiciune, tremurături, nervozitate, anxietate, transpiraţii, paloare şi tahicardie *Neuroglicopenie uşoară* -atenţie şi performanţe cognitive scăzute.	Suc, limonadă dulce sau băuturi tonice, lapte (150 ml), gustarea sau masa programată dacă episodul apare cu 15-30 minute înainte de o masă planificată.
Moderată	*Neuroglicopenie şi simptome neurogene moderate* - cefalee, dureri abdominale, modificări de comportament, agresivitate, vedere redusă sau dublă, confuzie, somnolenţă, astenie fizică, dificultăţi de vorbire, tahicardie, midriază, paloare, transpiraţii.	10-20 g glucoză instant, urmată de o gustare.
Severă	*Neuroglicopenie severă* - dezorientare extremă, pierderea stării de conştienţă, convulsii localizate sau generalizate ducând la incapacitatea de a înghiţi în siguranţă.	În afara spitalului: injectarea de glucagon (s.c, i.m. sau i.v.) 0,5mg <10ani, 1 mg>10 ani. În absenţa răspunsului se repetă administrarea după 10 minute. În spital: administrarea de glucoză 20% intravenos în bolus (0,2g/kg). Revizuirea diagnosticului.

Hipoglicemiile sunt cele mai frecvente complicaţii acute ale DZ tip 1 ce pot lăsa sechele neuropsihice (prin gravitate şi repetabilitate). Deosebit de important în vederea tratamentului de urgenţă este ca fiecare bolnav cu DZ să aibă asupra sa un tichet (brăţară, medalion) prin care diabetul său să poată fi identificat indiferent de locul şi condiţiile în care survine hipoglicemia.

Copiii urmăriţi de clinica noastră au asupra lor un tichet roşu-portocaliu pe care scrie:

SUNT DIABETIC.
Dacă mi-e rău daţi-mi apă cu zahăr, duceţi-mă la Spitalul de copii
Iar pe verso: numele copilului, adresa sa , numele medicului curant.

11.Profilaxia hipoglicemiilor

11.1. Principii generale

Copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1, precum şi părinţii acestora au o teamă permanentă faţă de posibilitatea producerii unei hipoglicemii. Această spaimă se accentuează dacă pacientul sau familia a văzut o hipoglicemie severă cu convulsii (în spital, tabără) sau dacă propriul lor copil a prezentat un episod hipoglicemic sever.

Consecinţele acestei temeri sunt: subdozarea cronică a insulinei, aport alimentar excesiv, supratratarea hipoglicemiilor reale sau bănuite. În evoluţie apare o deteriorare a controlului metabolic (valori mari ale HbA_{1c}) cu riscurile complicaţiilor cronice microangiopate şi obezitate.

Aceste soluţii pe care pacientul sau familia le adoptă trebuie combătute cu multă atenţie, grijă şi înţelegere, dar foarte ferm atrăgând atenţia asupra riscurilor la distanţă.

Pentru prevenţia hipoglicemiilor o importanţă deosebită o are educaţia bolnavului şi a familiei. În cadrul programului de educaţie din debutul DZ tip 1 se va insista asupra:

- recunoaşterea simptomelor de hipoglicemie şi a tratamentului acestora,
- cunoaşterea perioadelor cu risc hipoglicemic mare:
  - în apropierea prânzului (se suprapune acţiunea insulinei rapide şi intermediare de dimineaţă, sensibilitate mai mare la insulină);
  - noaptea între ora 0 – 4 (sensibilitate crescută la insulină);
- determinării glicemiei:
  - preprandial (mai ales dacă urmează o injecţie de insulină);
  - în cazurile de suspiciune a unei hipoglicemii;
- obligativitatea gustărilor în caz de tratament convenţional cu insulină (insulina rapidă are maximum de acţiune la 2-3 ore de la injectare).

La adolescenţi se va insista asupra riscului consumului de alcool (care împiedică neoglucogeneza hepatică), evitarea dormitului târziu dimineaţa (risc de hipoglicemie prin acţiunea insulinei intermediare şi întârzierea micului dejun); evitarea locurilor, jocurilor şi sporturilor periculoase (în caz de hipoglicemie există risc vital).

Părinţii şi adolescenţii trebuie să ştie că hipoglicemia poate să apară şi la distanţă de exerciţiul fizic, că în caz de activitate fizică excesivă trebuie scăzută doza de insulină (când acesta este programat) sau crescut aportul glucidic (dacă activitatea fizică este neprogramată).

Familia, prietenii, profesorii de sport, cadrele didactice trebuie să fie informate asupra riscului, semnelor şi atitudinii în faţa unei hipoglicemii (vezi în anexă scrisoarea adresată cadrelor didactice). Este prudent de a contacta şi personalul

medical (medic, asistentă) de la nivelul cabinetului medical şcolar (vezi în anexă scrisoarea adresată medicului şcolar).

O atenţie deosebită trebuie acordată copilului preşcolar care trebuie stimulat în recunoaşterea simptomelor de hipoglicemie.

11.2. Profilaxia hipoglicemiilor nocturne.

Profilaxia hipoglicemiilor nocturne are o importanţă deosebită şi se realizează prin:

- măsurarea glicemiei înainte de culcare,
- luarea unei gustări la 2 ore după cină care să conţină glucide lente şi fibre (oră la care insulina rapidă injectată înainte de cină are acţiune maximă),
- administrarea insulinei rapide înainte de cină şi a insulinei intermediare la ora 22^{00}-23^{00}. Explicaţia acestei scheme terapeutice ar fi următoarea: dacă se administrează amestec de insulină (rapidă + intermediară) la ora 19^{00} se creează un vârf de acţiune a insulinei intermediare în jurul orei 2^{00}-3^{00}- oră la care există o mare sensibilitate la insulină şi oricum un risc de hipoglicemie. Administrarea insulinei intermediare la ora 22^{00}-23^{00} determină un vârf de acţiune a acesteia la ora 5^{00}-6^{00} dimineaţa – oră la care există o insulinorezistenţă prin prezenţa fiziologică în cantitate mare a cortizolului şi GH. La copii care dorm de obicei la ora 22^{00}-23^{00}, insulina intermediară poate fi administrată de mamă în timpul somnului,
- reducerea insulinei intermediare pe cât posibil pentru a minimaliza o hiperinsulinemie nocturnă nefiziologică; (pentru crearea insulinemiei bazale în bazal-prandial terapie este recomandată împărţirea cantităţii insulinei intermediare: 2/3 administrată la ora 23^{00} şi 1/3 dimineaţa sau la prânz.

Concluzii:

Hipoglicemia reprezintă cea mai frecventă complicaţie acută ce apare în cursul)Z tip 1.

Teama de hipoglicemie este o barieră în calea unui bun control metabolic. Ea ›oate fi îndepărtată printr-o educaţie corectă la debutul DZ şi reluată pe parcurs.

Hipoglicemiile uşoare şi medii pot fi destul de frecvente în cazul, unui DZ bine chilibrat metabolic (HbA_{1c}<7,5). Ele trebuie recunoscute, tratate şi analizate în ederea depistării unei eventuale cauze.

Hipoglicemiile severe prezintă risc vital imediat, dar mai ales riscul omplicaţiilor neurologice şi psiho-intelectuale la distanţă. Ele intervin rar în cazul nei educaţii profilactice corecte a copiilor, părinţilor şi anturajului.

Hipoglicemiile recurente sunt un factor de risc pentru apariţia de hipoglicemii simptomatice ce pot evolua spre hipoglicemii severe.

Incidenţa crescută a hipoglicemiilor severe în anumite servicii, denotă o carenţă a educaţia bolnavului şi/sau a anturajului care nu ştie să recunoască şi să trateze ipoglicemiile uşoare şi medii, dar mai ales oglindesc o carenţă a profilaxiei ipoglicemiilor severe, printr-o adaptare profilactică a dozelor de insulină.

Sfaturi practice pentru prevenirea şi tratarea hipoglicemiilor la copilul cu DZ tip I

- Orice copil cu diabet trebuie să poarte asupra lui un tichet pe care să scrie *"Sunt diabetic"*.
- Întotdeauna este necesar să aibă la el cuburi de zahăr sau alte glucide cu absorbţie rapidă.
- Persoanele apropiate (părinţi, fraţi, prieteni, colegi) trebuie să ştie să recunoască şi să acorde primul ajutor într-o hipoglicemie.
- Evitarea jocurilor şi a sporturilor periculoase este de asemenea necesară.
- Pentru orice hipoglicemie trebuie căutată cauza în vederea evitării unui alt episod hipoglicemic.
- În caz că nu poate fi explicată hipoglicemia respectivă, se va reduce a doua zi doza de insulină a carei acţiune este responsabilă de hipoglicemie (insulina care a acţionat în momentul în care s-a produs hipoglicemia).
- Repetarea episoadelor hipoglicemice impune un consult de specialitate cu reevaluarea schemei terapeutice cu insulină.

Bibliografie

Beaufrére B.- Hypoglicemie in "Diabetologie pédiatrique"- P. Czernikow, Dorchy H.- Doin éditurs Paris 1989, pg. 233-257;

Bolli G. B. -Conterregulatory Mecanism to Insulin-Induced Hypoglycemia in Humans: Relevance to the Problem of Intensive Treatement of IDDM.-J. Ped. Endocr. Metab.-1998; nr.11; pg.103-115;

Bolli G. B.-From physiology of glucose conterregulation to prevention of hypoglycemia in type I diabetes mellitus.- Diab. Nutr. Metab.-1990; nr.3; pg. 333-349;

Brunetti P., Bolli G. B.,-Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin: relevance to the therapy of diabetes mellitus. -Diab. Nutr. Metab.-1997; nr.10; pg. 24-34

Clarke W et al -Maternal Fear of Hypoglycemia in their Children with IDDM- J. Ped. Endocr. Metab. -1998, nr. 11, pg. 189-194;

Cryer P. E. et al- Hypoglycemia-Diabetes Care-1994, nr. 17, pg. 734-755;

Cryer P. E.- Hypoglycemia unawarnnes in IDDM- Diabetes Care-1993, nr. 16 (suppl.3), pg. 40-47;

Davis E. A. et al- Hypoglycemia incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescent with IDDM- Diabetes Care-1997, nr. 20, pg. 22-25;

Davis E. A. et al-Hypoglycemia: Incidence and clinical predictors in a large population based sample of children and adolescent with IDDM- Diabetes Care-1997, nr. 20, pg. 22-25;

Davis S. A., Jones T. W.-Hypoglycemia in children with diabetes: Incidence, Conterregulation and Cognitiv Dysfunction- J. Ped. Endocr. Metab.-1998, pg. 177-182;

Evans M., Amiel S.A.-Carbohydrates as a Cerebral Metabolic Fuel-J. Ped. Endocr. Metab.-1998; nr.11; pg. 99-102;

Gerich J., Mokan M., Veneman T., Korytkowski M., Mitrakan A.,- Hypoglycemia unawareness. -Endocr. Rev. 1991; nr.12; pg. 356-371;

Hurter P.-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen"- Springer-Verlag, Berlin, 1997, pg. 268-283.

Ludvigsson J, Nordfeld S. -Hypoglycemia During Intensified Insulin Therapy of Children and Adolescent- J. Ped. Endocr. Metab.-1998; nr.11; pg. 159-166;

Mc Crimmon L. J. et al- Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM-Diabetes Care-1995, nr.18, pg. 858-861;

Mühlhauser I, Koch J, Berger M, - Pharmacokinetics and bioavailibility of injectid glucagon: differences between intramuscular, subcutaneous and intravenous administration- Diabetes Care-1985, nr.8, pg. 39-42;

Nordfeld S. Ludvigsson J- Severe hypoglycemia in children with IDDM-Diabetes Care-1997, nr. 20, pg. 714-720;

Pampanelli S., Torline E., et al.-Improved post-prandial metabolic control after subcutaneous injection of a short acting insulin analogue in IDDM of short duration with rezidual pancreatic β cell function-Diabetes Care-1995; nr.18; pg. 1452-1459;

Porter P et al- Nocturnal hypoglycemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus- Arch. Dis. Child. -1996, nr. 75, pg. 120-123;

Porter P. et al- Altered epinephrine responses to hypoglycemia during sleep in adolescents with IDDM- Diabetes-1997, nr. 46 (suppl 1), abstract nr. 0158;

Shehadeh N. et al- High Incidence of Hypoglycemic Episodes with Neurologic Manifestations in Children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus- J. Ped. Endocr. Metab. -1998, nr. 11, pg. 183-187;

Soltesz G. - Round table on hypoglycemia in diabetic children.-Acta Paediatr.-1998 (suppl 425), pg. 25-29;

Soltesz G. , Acsadi G. - Association between diabetes, severe hypoglycemia and electroencephalographic abnormalities- Arch. Dis. Child-1989, nr.64, pg. 992-996;

Sperling M. A. -Scyla and Charybdis of blood glucose control in children with diabetes mellitus- J. Pediatr. -1997, nr. 130, pg. 369-341;

Stenninger E., Man J. - Intranasal glucagon treatment relieves hypoglycemia in children with typeI (insulin-dependent) diabetes mellitus- Diabetologia-1993, nr. 36, pg. 931-935;

Venemann et al- Induction of hypoglycemia_unawarnes by asymptomatic nocturnal hypoglycemia- Diabetes-1993, nr. 42, pg. 1233-1237;

Verrotti A. et al - Hypoglycemia in Childhood: A clinical approch-J. Ped. Endocr. Metab.-1998, nr. 11; pg. 147-152;

CAPITOLUL XIII

ALIMENTAŢIA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1

MONICA MĂRĂZAN, ERIKA RÂZA

Alimentaţia face parte, alături de insulinoterapie şi exerciţiu fizic, din trepiedul terapeutic clasic.

1. Alimentaţia copilului şi adolescentului nediabetic

1.1. Principii generale

Alimentaţia asigură creşterea şi dezvoltarea armonioasă a copilului.

A. Evaluarea necesarului energetic

Necesarul energetic (NE) este proporţional cu vârsta copilului iar în perioada pubertară variază şi în funcţie de sexul acestuia. (tabelul 13.1.).

Tabelul 13.1. Distribuţia necesarului energetic şi a principiilor nutritive, în funcţie de vârstă şi sex (după Vasiliu, Georgmăneanu)

Vârsta (ani)	Necesar energetic Kcal/zi		Procent energetic al principiilor nutritive		
	Medie	Limite	Glucide	Lipide	Proteine
1-3	1300	900-1800	53-55	30-33	13-15
4-6	1700	1300-2300	54-55	30-33	13-14
7-10	2400	1650-3300	55	32	13
11-14B 11-14F	2700 2200	2000-3700 1500-3000	55	32	13
15-18B 15-18F	2800 2100	2100-3900 2100-3000	55-56	31-32	13

B. Principiile nutritive sunt glucidele, proteinele, lipidele, vitaminele, sărurile minerale şi apa.

- **Glucidele** reprezintă principala sursă de energie. Ele constituie 50-55% din necesarul caloric zilnic la copil. La sugar, cantitatea de glucide se apreciază pe kg, necesarul fiind de 12-14 g glucide pe Kg/zi. Din punct de vedere al compoziţiei chimice, 75% trebuie să fie reprezentat de glucide naturale complexe şi 25% de glucide rafinate

- **Proteinele** sunt indispensabile vieții. Ele alcătuiesc structurile celulare, intră în compoziția enzimelor și a unor hormoni. Au un rol principal în menținerea echilibrului osmotic, transportă metaboliți, hormoni și substanțe toxice în sânge. Toți factorii imunității umorale au o structură proteică. Necesarul de proteine este variabil, în funcție de vârstă și sex (la pubertate) (tabelul 13.2.).

Tabelul 13.2. Necesarul proteic al copilului

Vârsta, în ani	Aport proteic	
	Grame/kg/zi	Grame/zi
1-3	1,7	23
4-6	1,5	30
7-10	1,2	34
11-14	1	45
15-18B 15-18F	0,9 0,9	56 46

Se recomandă ca 70-75% din proteine să fie de origine animală și 20-30% de origine vegetală. Valoarea biologică a proteinelor este cuantificată prin conținutul acestora în aminoacizi esențiali.

- **Lipidele** reprezintă cea mai compactă sursă de energie (grăsimi de rezervă). Intervin în funcția celulară și a membranelor celulare (grăsimi de structură), având importanță în dezvoltarea sistemului nervos central (SNC); sunt unica sursă de acizi grași esențiali (AGE); transportă vitamine liposolubile și AGE (linoleic arahidonic). Lipidele alimentare trebuie să fie în proporție de 30-33% din aportul caloric. Dintre acestea, 1/4-1/3 sunt de origine animală.

1.2. Alimentația copilului mic, antepreșcolar

Caracteristicile perioadei 1-3 ani

Această etapă realizează un salt calitativ în dezvoltarea copilului, comparativ cu primul an de viață. Ritmul de creștere este diminuat, ceea ce antrenează scăderea aportului caloric pe Kg., apar preferințele alimentare, care sunt permise cu mențiunea că trebuie să se asigure o alimentație echilibrată.

Alimentația va fi repartizată în cinci mese zilnice: trei mese principale și două gustări. Distribuția calorică va fi următoarea: câte 20% la micul dejun și cină, 40% la prânz și câte 10% din necesarul caloric zilnic la gustări.

Este important ca la această grupă de vârstă să se impună un orar alimentar, pentru a se forma reflexele secretorii digestive.

Glucidele sunt asigurate din fructe, legume, paste făinoase. Cele mai indicate legume sunt: cartofii, spanacul, dovleceii, conopida, sfecla, roșiile, preparate prin fierbere, ca soteuri sau sucuri. După vârsta de 2 ani, sunt permise salatele de legume rase, la care se adaugă ulei și suc de lămâie. Leguminoasele uscate (mazăre, linte, fasole) sunt permise după vârsta de 2 ani, doar sub formă de supe sau pireuri.

Dulciurile concentrate vor completa prânzurile sub formă de prăjituri, creme, făinoase cu lapte.

Proteinele animale se vor asigura din consumul de carne (de 3-4 ori pe săptămână), alternând cu gălbenuşul de ou (fiert tare) şi cu brânza dulce de vaci. Se permite zilnic o cantitate de 30-45 g carne de pasăre, vită, peşte slab, ficat. Proteinele vegetale se asigură din pâine şi derivatele de cereale, precum şi din legume.

Grăsimile animale sunt reprezentate de gălbenuş de ou, unt, smântână, frişcă, iar cele vegetale – din uleiuri (floarea soarelui, porumb, dovleac).

1.3. Alimentaţia copilului preşcolar.

Caracteristicile perioadei 4-6 ani.

În această perioadă, se înregistrează o creştere mai rapidă în înălţime faţă de creşterea în greutate. "Capriciile alimentare", cu preferinţe intermitente pentru unele alimente în defavoarea altora, pot genera carenţe nutriţionale.

Alimentaţia este fracţionată în cinci mese (trei principale şi două gustări), la fel ca în etapa anterioară. Prânzurile sunt mixte şi asemănătoare alimentaţiei adultului.

1.4. Alimentaţia şcolarului

Caracteristicile perioadei 7-12 ani

La această vârstă, copilul traversează o perioadă "liniştită", o mică parte din aportul caloric este destinată creşterii. Copilul devine din ce în ce mai independent în stilul de a mânca, de aceea, alimentele trebuie să fie variate, apetisante, moderat condimentate.

Alimentaţia. Distribuţia caloriilor se face la fel ca în etapele precedente, în cinci mese (trei principale şi două gustări).

1.5. Alimentaţia adolescentului

Caracteristicile perioadei 13-18 ani

Adolescenţa este marcată de accelerarea creşterii, de modificările induse de instalarea ciclului menstrual la fete şi intensificarea activităţii fizice la băieţi. În această perioadă de "stres" hormonal, nevoile nutriţionale sunt cele mai mari comparativ cu orice altă etapă a vieţii, astfel încât o alimentaţie inadecvată, cantitativ şi calitativ, poate determina întârzierea dezvoltării şi maturării sexuale. Întrucât vârsta predispune la un "nonconformism general", inclusiv alimentar, o atenţie deosebită trebuie acordată nutriţiei echilibrate, care să prevină obezitatea.

2. Alimentaţia copilului şi adolescentului cu DZ tip 1

2.1. Istoric

Principiile alimentaţiei optime la copilul cu DZ tip 1 au reprezentat în permanenţă un subiect controversat.

Înainte de descoperirea insulinei, s-a încercat ameliorarea prognosticului în diabet cu ajutorul "dietei". Aceasta a cunoscut, succesiv, mai multe etape:

a. regimul restrictiv în glucide (Bouchardat)
b. regimul hiperglucidic (Von Norden)
c. regimul exclusiv cu orez, ovăz, cartofi
d. regimul hiperprotidic, hipolipidic (Adler Berg)
e. regimul hiperlipidic (Petren)
f. regimul hipolipidic (Allen – 1920).

După descoperirea insulinei, s-a trecut la o dietă care a corespuns necesităților copilului prin conținut caloric și principii alimentare.

Wagner a susținut în 1926 că "... nu trebuie să existe nici o deosebire în creșterea și dezvoltarea unui copil cu diabet și a unuia fără diabet".

Cu toate acestea, caracterul restrictiv al dietei în diabet a fost păstrat. Lipidele, proteinele și glucidele erau calculate exact după tabele de echivalențe.

La sfârșitul deceniului trei, **Stolte** a susținut ideea că : "*Pacientul cu diabet nu trebuie tratat ca animalele de laborator care primesc zilnic o cantitate de alimente prescrisă în grame*" și în acest sens a afirmat că trebuie *adaptată insulina la necesitățile de hrană și nu invers. El a liberalizat dieta în diabet, a lăsat copilului libertatea de a-și alege hrana sub protecția terapiei insulinice. Cu ajutorul terapiei cu IR, acest lucru a fost posibil.* El a fost îndreptățit să afirme: "Pacienții noștri au devenit prin insulină asemenea celor sănătoși și suportă în consecință alimentația acestora".

Dezvoltarea insulinei cu acțiune prelungită (în cursul anilor 1930) și introducerea ei exclusivă a îndepărtat principiile "dietei libere". Aceasta nu a mai fost acceptată de adepții administrării a una-două doze de insulină lentă. Concepția majorității diabetologilor era să obțină un metabolism mulțumitor, utilizând tratamentul conservator, dar și să se administreze mese frecvente, calculate și adaptate la acțiunea insulinei. Aproape toți diabetologii urmau *conceptul unei diete foarte stricte*, aceasta fiind cea mai importantă măsură terapeutică.

H. Lestradet, în numeroasele sale studii, pledează pentru flexibilitatea recomandărilor dietetice arătând variabilitatea necesarului caloric la copil și importanța individualizării prescrepției dietetice. În acest fel, a considerat că *alimentația copiilor diabetici trebuie să fie similară cu cea a copiilor sănătoși, de aceeași vârstă*, fiind foarte criticat la acea vreme de către diabetologii de adulți. A efectuat ancheta alimentară a acestor copii, care au fost supuși unui regim liber. Cei 65 de copii cu DZ tip 1 (31 băieți și 34 fete) au fost urmăriți pe parcursul a 1853 de zile. Rezultatele obținute au fost comparate cu recomandările alimentare generale. *S-a constatat că repartiția principalelor alimente a fost aproximativ identică pentru pacienții sănătoși și cei cu DZ (glucide 50-55%, lipide 20-30%, proteine 12-14%).*

Cunoștințele despre compoziția alimentelor, precum și efectul alimentului asupra glicemiei au dus la recunoașterea valorii dietei la pacienții cu diabet, ca o măsură terapeutică "suis generis" în DZ tip 1.

Alimentația copilului și adolescentului cu DZ tip 1 nu trebuie să se deosebească de aceea a copiilor fără diabet. Ea este un adjuvant al terapiei insulinice.

2.2. Obiective

Conform principiilor alimentaţiei raţionale, în DZ tip 1 se urmăreşte:

- asigurarea dezvoltării somatometrice şi pubertare fiziologice;
- menţinerea homeostaziei glicemice;
- profilaxia complicaţiilor acute (hipo-hiperglicemice) şi cronice.

2.3. Terminologie

Întrucât respectă actualmente distribuţia principiilor alimentare conform alimentaţiei raţionale, se preferă termenul de "alimentaţie în DZ tip 1" şi nu dietă, acesta din urmă fiind rezervat recomandărilor restrictive.

2.4. Caracteristicile alimentaţiei

A. Necesarul energetic

Glucidele, lipidele şi proteinele conţin energie care se eliberează în organism în urma proceselor metabolice. S-a ajuns la un consens ca necesarul de substanţe nutritive, precum şi conţinutul alimentelor în acestea să se măsoare în unităţi de măsură ale energiei.

Ca unitate de măsură pentru energie se utilizează caloria (Kcal), care se defineşte astfel: energia sau cantitatea de căldură necesară pentru a încălzi un litru de apă de la 14,5^{0}C la 15,5^{0}C.

Alături de calorie (Kcal), se utilizeată ca unitate de măsură "Joul-ul"(J). 1 J = 0,239 Kcal sau 1 Kcal = 4,185 J.

Cantitatea de energie se calculează după una din următoarele formule:

a) NE (Kcal/zi) = 1000 + 100 x vârsta (ani)

b) NE (Kcal/Kgzi) = 90 – 3 x vârsta (ani)

c) NE (Kcal/zi) = 1000 + n Kcal/Kg

n = numărul de calorii, proporţional cu greutatea
1-10 kg = 1000 Kcal + 10 Kcal/kg
11-20 kg = 1000 Kcal + 50 Kcal/kg
21-70 kg = 1000 Kcal + 20 Kcal/kg

Alături de aceste calcule aproximative, se fac ajustări ale necesarului energetic în funcţie de sex (de la pubertate) şi de activitatea fizică (Tabelul 13.1.). Cea mai utilizată formulă este prima dintre cele citate.

Exemplu:
vârsta V (ani) = 5
greutatea G (Kg) = 9 + 2V; G = 19 kg
NE (a) = 1000 + 100 x 5 = 1500 Kcal/zi
NE (b) = 90 – 3 x 5 = 75 Kcal/Kg x 19 kg = 1425 Kcal/zi
NE (c) = 1000 + 50 x 19 = 1950 Kcal/zi.

Conform Tabelului 13.1. NE la 5 ani este cuprins între 1300-2300 Kcal/zi, cu o medie de 1700 Kcal/zi. Formulele arată variabilitatea NE demonstrând necesitatea individualizării alimentaţiei.

Profesorul H. Lestradet a făcut o comparaţie plastică a variabilităţii NE cu aceea a numărului pantofilor la femei. Dacă media numărului la pantofi este 37 totuşi se execută şi numerele de la 35 la 42.

Criteriul de apreciere a asigurării NE optim se poate face urmărind dezvoltarea somatometrică normală.

B. Principiile nutritive sunt: glucidele (hidraţii de carbon), lipidele, proteinele, vitaminele, sărurile minerale, oligoelementele şi apa. Ele îndeplinesc două funcţii:

- asigură creşterea şi dezvoltarea în perioada copilăriei;
- asigură caloriile pentru activitatea fizică.

Glucidele

Compoziţie chimică

În funcţie de structura chimică, sunt: monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza), dizaharide (lactoza, maltoza, zaharoza) şi polizaharide (amidon, glicogen, substanţe de balast).

Monozaharidele reprezintă forma de utilizare a glucidelor ingerate şi se resorb la nivelul intestinului subţire. Viteza lor de absorbţie este diferită, ea variază de la 100, cât este apreciată în mod arbitrar, pentru glucoză, la 110 pentru galactoză, 45 pentru fructoză, 20 pentru manoză şi 15 pentru riboză. Absorbţia lor depinde de:

- natura şi de concentraţia monozaharidelor aflate simultan în intestin (ex. galactoza inhibă absorbţia glucozei);
- de acţiunea unor hormoni;
- de integritatea structurală a intestinului;
- de factori de natură nervoasă.

Dizaharidele se scindează în monozaharide în intestinul subţire, sub acţiunea enzimatică a dizaharidazelor (lactaza; maltaza; zaharaza).

Polizaharidele sunt reprezentate de amidon şi substanţe de balast (de origine vegetală) şi glicogen (forma de depozit a glucozei în organism la nivel hepatic şi muscular).

Amidonul constituie aproximativ 50% din glucoza exogenă utilizată de organismul uman. Este formată din amiloză şi amilopectină (izoamiloză).

Substanţele de balast sunt celuloza şi pectina. Ele îndeplinesc în organism funcţii importante: încetinesc evacuarea gastrică şi pasajul hranei prin tubul digestiv, întârzie creşterea post prandială a glicemiei, leagă acizii biliari şi împiedică resorbţia lor, astfel încât măresc sinteza acizilor biliari la nivel hepatic.

Glicogenul este format din glucoză şi reprezintă forma de rezervă (de depozit) a acesteia în organismele animale (se află în cantităţi mari în ficat şi muşchi).

Distribuţia şi rolul glucidelor în alimentaţie

Alimentaţia copilului cu DZ tip 1 trebuie să conţină glucide în proporţie de 50-55% din necesarul energetic zilnic.

În funcţie de viteza de absorbţie, glucidele sunt clasificate în glucide rapide (mono-dizaharide) şi glucide lente (complexe - polizaharide). Proporţia optimă a acestora în alimentaţie este de 10% monozaharide şi 90% polizaharide.

Glucidele reprezintă principala sursă energetică pentru organism. 1 gram de glucide eliberează 4,1 Kcal (17 KJ).

Factori ce influenţează răspunsul glicemic la consumul de alimente

Indexul glicemic (IG)

Conţinutul în glucide al alimentelor a reprezentat, de-a lungul anilor, o preocupare majoră în stabilirea unei alimentaţii care, deseori, a fost prea rigidă, calculându-se cu exactitate glucidele de la fiecare masă. S-a remarcat că aceeaşi cantitate de glucide provenită din alimente diferite, are o putere hiperglicemiantă diferită. Această observaţie a stat la baza studierii şi descrierii indexului glicemic.

Răspunsul glicemic obţinut după consumul unor cantităţi din diferite alimente, care conţin acelaşi număr de glucide (echivalent glucidic) a fost studiat şi descris de Jenkins, care introduce noţiunea de *"index glicemic"*.

Indexul glicemic reprezintă raportul (exprimat în procente) dintre efectul hiperglicemiant al alimentului testat (S1) şi al alimentului de referinţă (S2) (după Sthele P. 1995).

Calculul se efectuează prin raportarea a două suprafeţe ce delimitează curba hiperglicemică (pe o durată de trei ore) a alimentului testat S1 şi a celui de referinţă S2, utilizând aceeaşi cantitate de glucide din ambele alimente (Fig. 13.1.).

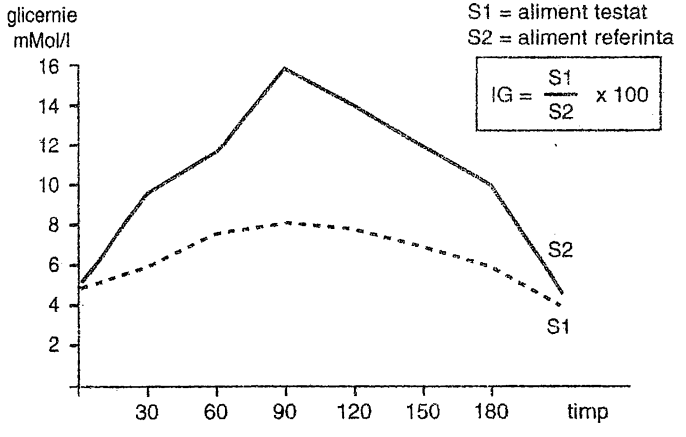


Fig. 13.1.
Indexul glicemic

Pentru determinarea IG, Jenkins şi colab. au utilizat glucoza ca aliment de referinţă.

Alimentele bogate în glucide complexe au un index glicemic sub 1, putând fi, uneori, chiar sub 5 (fasole, mazăre, morcovi, ţelină) (Fig. 13.2.)

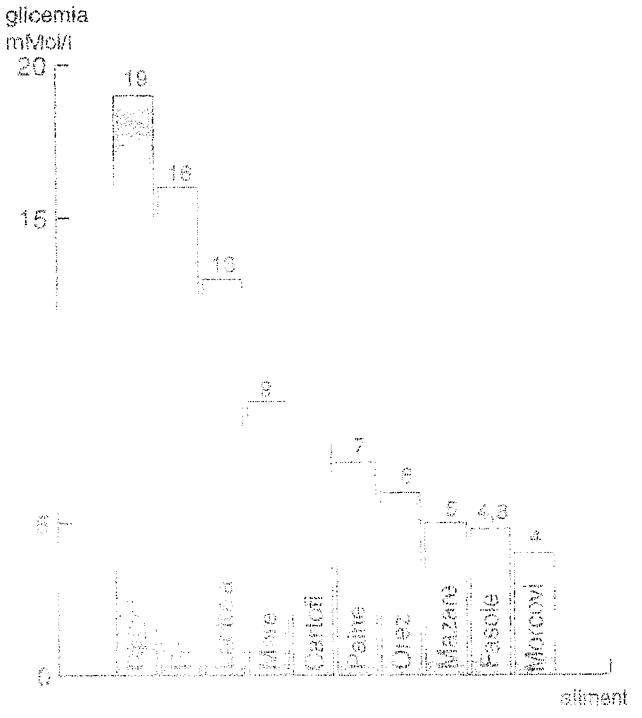


Fig. 13.2. Efectul hiperglicemiant al unor alimente, comparativ cu glucoza

Compoziţia alimentaţiei

Indexul glicemic al alimentelor este modificat prin intervenţia mai multor factori:

- structura glucidelor (simple sau complexe);
- conţinutul în fibre;
- motricitatea digestivă;
- prezenţa inhibitorilor enzimatici ai digestiei;
- structura fizică a alimentelor, care poate fi modificată prin preparare (mărunţire, măcinare, încălzire, fierbere, prăjire, coacere, presare, stoarcere etc.).

Se recomandă consumul alimentelor bogate în fibre , întrucât scad valorile LDLc şi ale TG şi regularizează tranzitul intestinal.

Administarea orală a unui inhibitor de alfa-glucozidază intestinală întârzie digestia amidonului şi a zaharozei, dar produce şi efecte secundare (diaree, flatulenţă), ceea ce îl contraindică copiilor cu DZ tip 1.

Cea mai simplă modalitate de a întârzia absorbţia glucidelor rapide este aceea de a le amesteca cu lipide şi proteine într-un prânz complet.

Astfel, este permis consumul unui desert dulce la sfârşitul unei mese variate.

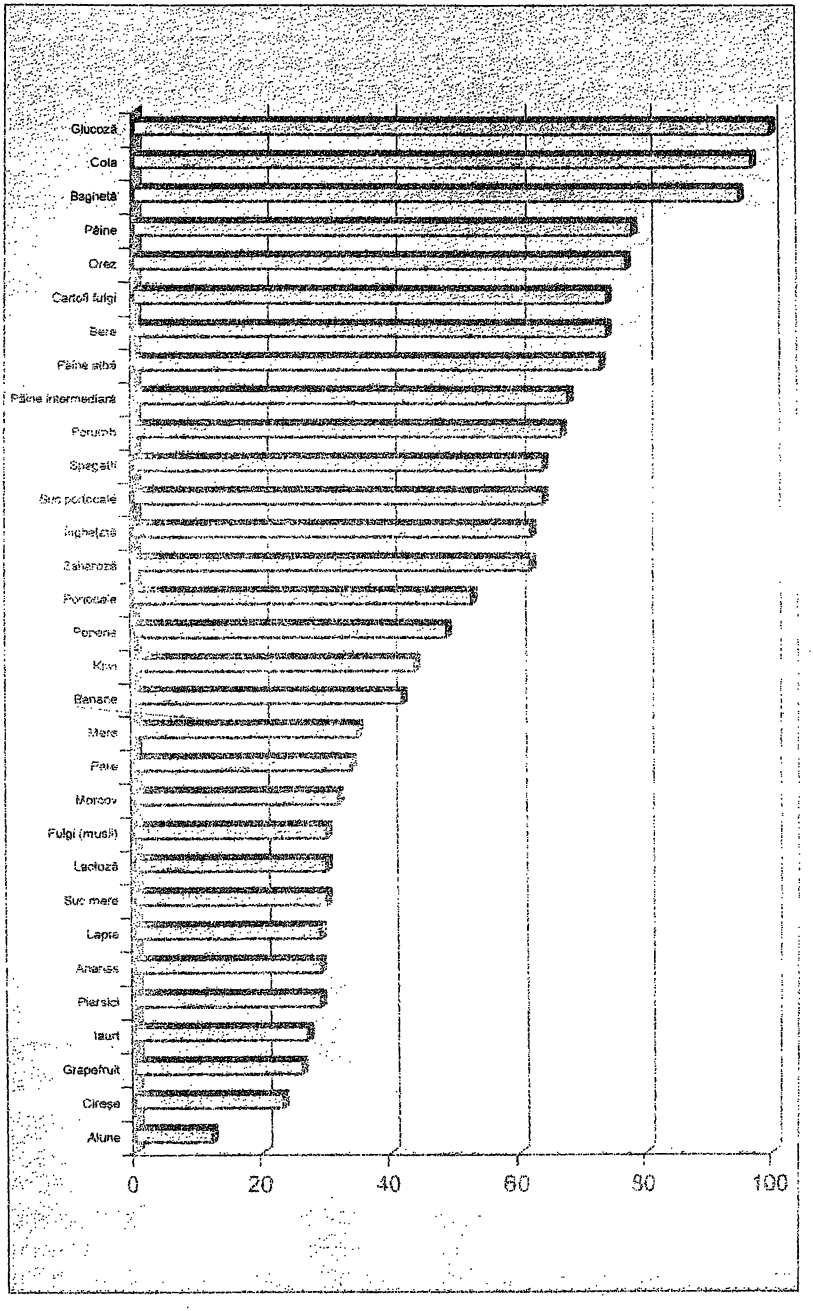


Fig. 13.3. Variaţia indexului glicemic al alimentelor (după Chanteleau 1995)

Echivalentul glucidic

Cantitatea din diferite alimente care corespunde unui conţinut glucidic de 10-12 g se numeşte echivalent glucidic. În funcţie de acest echivalent glucidic se pot face modificări în planul alimentar dar numai între glucide de acelaşi fel (rapide sau lente).

Exemplu: 20 g pâine albă (10 g glucide) se pot înlocui cu 50 g orez fiert sau 100 g măr (10 g glucide) se pot înlocui cu 100 g portocală.

Echivalentul glucidic este de 12,5 g glucide (în literatura anglo-saxonă) o unitate de pâine (1BE=Broteinheit) şi de 5 g glucide (în literatura franceză), ce reprezintă 5 g zahăr (un cub de zahăr).

În România, acesta poate fi denumit *unitate glucidică* şi corespunde la 10g glucide.

1 unitate glucidică (UG) = 10 g glucide

Lipidele

Compoziţie chimică

Sunt substanţe naturale insolubile în apă, dar solubile în solvenţi organici, cu ajutorul cărora pot fi extrase din materialele biologice. Din punct de vedere chimic, sunt lipide simple (glicerol şi acizi graşi) şi lipide complexe, care formează membrane biologice.

Trigliceridele sunt formate din glicerol şi acizi graşi. Aceştia din urmă se clasifică, în raport de numărul atomilor de carbon C în : acizi graşi cu lanţ scurt (4-6 C), mediu (8-14C) şi lung (peste 14C). Acizii graşi sunt saturaţi şi nesaturaţi. Acidul linoleic (nesaturat) are caracter de vitamină şi este un acid gras esenţial.

Distribuţie şi rol în alimentaţie

Din punct de vedere al originii, lipidele sunt animale (lapte, unt, smântână) şi vegetale (uleiuri). Au rol metabolic important, realizând interrelaţia cu metabolismul glucidic şi protidic.

Lipidele sunt substanţe energetice (1 g lipide = 9,3 Kcal = 38 KJ); ele nu trebuie să depăşească 30-33% din raţia calorică zilnică.

Se recomandă ca proporţia acizilor graşi saturaţi în alimentaţie să fie de 10%; a acizilor graşi mononesaturaţi 12-14%, a acizilor graşi polinesaturaţi 6-8%, iar colesterolul mai puţin de 100 mg/100 Kcal), fără a depăşi 250-300 mg/zi (Tabelul 13.3.).

Proteinele

Compoziţie chimică

Sunt substanţe formate din aminoacizi esenţiali. Valoarea biologică a proteinei depinde de numărul şi tipul aminoacizilor. Proteinele de origine animală au o valoare biologică mai mare decât cele de origine vegetală, datorită conţinutului crescut în aminoacizi. Valoarea biologică a unui aliment poate creşte prin combinarea proteinelor animale cu cele vegetale.

Tabelul 13.3. Conţinutul în colesterol al alimentelor

Aliment (100 g)	Colesterol (mg)
Creier	2200-2400
Gălbenuş ou	1400 (230 mg/gălbenuş)
Unt	250
Brânzeturi grase	150-200
Carne vită-porc	100-120
Carne pasăre, peşte	60-90
Lapte integral	10
Lapte degresat	3

Indexul chimic al proteinei

Evaluarea calităţii nutritive a proteinelor din alimentaţie a fost propusă încă din 1923 de Mitchell (citat de J.C.Dillon), care a comparat compoziţia în aminoacizi esenţiali a unei proteine alimentare cu cea a unei proteine de referinţă, ce ar răspunde perfect nevoilor în acizi aminaţi esenţiali.

Această noţiune se numeşte *"index sau scor chimic"* şi nu ţine seama de un factor important al calităţii proteinei şi anume - biodisponibilitatea aminoacizilor. De aceea, s-a introdus noţiunea de *"index chimic corectat de digestibilitate"* (*index Di-Sco*), care se calculează astfel: *Index Di-Sco = index chimic x digestibilitatea.*

Comitetul FAO/OMS/UNU (citat de J.C.Dillon) afirmă (în 1985) că fiecărei grupe de vârstă (sugar, copil preşcolar, adolescent, adult) îi corespunde un "profil tip" ce revine calităţii proteinei şi care variază cu vârsta celui ce o consumă. Deşi contestat iniţial, acest profil tip a fost acceptat oficial în 1989, de experţii FAO/OMS (citat de J.C.Dillon).

Necesarul de aminoacizi esenţiali pentru copilul preşcolar (exprimat în mg/g proteină) este următorul: Histidină 19, Izoleucină 28, Leucină 77, Lizină 58, Metionină +Cisteină 25, Phenilalanină + Tirozina 63, Treonină 34, Triptofan 11, Valină 35.

Digestibilitatea reală a proteinei

Calitatea proteinei depinde de compoziţia în aminoacizi esenţiali, exprimată prin indexul chimic.

Digestibilitatea proteinei depinde de:

- natura proteinei (structura fizică);
- prezenţa componenţilor neproteici (fibre, tanin, fitaţi) sau a factorilor antifiziologici;
- tratarea proteinei.

Digestibilitatea reală (DR) se apreciază după formula:

$$DR = \frac{I - (F - FK)}{I} x100$$

I = azot ingerat
F = azot fecal
FK = azot fecal (endogen)

Măsurarea DR a proteinei brute este indicator de biodisponibilitate a aminoacizilor constitutivi. (Tabelul 13.4.)

Tabelul 13.4. Digestibilitatea reală la om

Preparat	Proteină brută	Lys	Meth	Cys	Thre	Trip
Ouă	97	98	99	99	99	97
Carne porc	98	99	98	98	100	97
Arahide	95	90	90	95	96	95

Calculul indexului chimic corectat prin digestibilitate (Di-Sco)

Exemplu: proteina din făina de grâu are următoarea compoziţie (mg/g proteină): lys – 25; meth + cys = 35, thre = 30, trp = 11, spre deosebire de profilul tip: lys – 58, meth + cys – 25, thr –34, trp –11 şi o digestibilitate de 0,85.

Index Di-Sco = index chimic x digestibilitate

a. chimic = aminoacid limitant lys 25/58 (IC= 43%)

Indexul chimic reprezintă raportul dintre compoziţia în aminoacizi esenţiali a unei proteine alimentare şi a unei proteine de referinţă.

Exemplu:

Aminoacidul limitant (cu concentaţia cea mai mică raportate la profilul tip) este lysina.

$$IC = \frac{compozitia \quad fainii \quad de \quad grâu}{profilul \quad tip \quad al \quad proteinei}$$

$$IC = Lys \frac{25}{58} x \frac{Meth}{Cys} \frac{35}{25} xThr \frac{30}{34} xTrp \frac{11}{11}$$

IC (lys) = 25/58 = 0,43

b. digestibilitate = 85%

c. Di-Sco = 0,43 x 0,85 = 0,36

Index Di-Sco = 36%.

Distribuţie şi rol în alimentaţie

Protocoalele standard recomandă, pentru o creştere şi dezvoltare normală, cantitatea de 0,9-1,7 g proteină/kg/zi, ceea ce reprezintă 13-15% din NE zilnic.

Un gram de proteină eliberează 5,4 Kcal. Spre deosebire de glucide şi lipide, unde valoarea (energetică) fiziologică este egală cu valoarea fizică, la proteine se produce o pierdere de energie datorată trecerii dioxidului de carbon în uree, astfel încât:

Valoarea fiziologică a arderii unui gram de proteină este de 4,1 Kcal (17 KJ).

Fibrele alimentare

Consumul de fibre solubile (ovăz, fasole, legume, citrice) pare să fie o măsură eficientă în modularea nivelului glicemic. Se recomandă introducerea treptată a fibrelor în alimentaţie, crescându-se cu un gram în ficcare zi, cu accent pe cele solubile (pentru a limita distensia abdominală şi flatulenţa). Datorită hidrofiliei crescute, acestea provoacă senzaţie de saţietate, iar pe de altă parte, formează de-a lungul intestinului un film protector ce reduce absorbţia glucidelor, lipidelor şi colesterolului.

După alţi autori, *fibrele insolubile scad absorbţia zincului,* în contrast cu fibrele solubile, care cresc absorbţia acestuia şi a altor cationi bivalenţi (în special calciu şi magneziu) la nivelul colonului.

Dietele recomandate pacienţilor cu diabet şi nu numai acestora trebuie să conţină cel puţin 30 grame fibre alimentare pe zi (Tabelul 13.5.). La adult, acestea provin exclusiv din alimente vegetale (leguminoase, cereale, fructe). *La copil, se recomandă 6-8 g fibre alimentare pe zi,* care ar fi cuprinse în 4 felii de pâine integrală (4 g) + 200 g legume + două fructe.

Tabelul 13.5. Conţinutul de fibre al alimentelor

Alimentul	Conţinutul în fibre
Tărâţe de grâu	10%
Pâine integrală	3,3%
Varză, conopidă	0,9%
Ţelină	0,7%
Morcovi	0,6%
Cartofi	0,4%

Vitaminele sunt substanţe vitale pentru organism. O alimentaţie variată asigură necesarul vitaminic zilnic.

Vitaminele cele mai importante sunt: vitamina A, vitaminele din grupul B (B1, B2,B6,B12), vitamina C, D, E şi K. (Tabelul 13.6.)

Substanţele minerale apar în urma digestiei alimentelor. Cele mai importante sunt: potasiu, sodiu, calciu, magneziu, fosfaţi, clor, sulfat.

Oligoelementele sunt preluate din alimentaţie. Cele mai importante sunt: fier, cupru, mangan, iod, cobalt, zinc, fluor, seleniu, crom, molibden.

Apa ajunge în organism sub formă de băuturi, fructe, alimente.

Edulcorantele sunt *substanţe chimice folosite pentru îndulcirea alimentelor.* Se clasifică, după provenienţă, în naturale şi sintetice, iar după puterea calorică în necalorigene şi calorigene (Tabelul 13.7.)

Edulcorantele se prezintă sub formă lichidă (soluţie) şi solidă (pulbere, tabletă).

Tabelul 13.6. Conţinutul în vitamine al alimentelor în funcţie de origine

Vitamina	Alimentul	
	Origine vegetală	Origine animală
Provitamina A	Morcovi, roşii, zarzavat frunze, caise, portocale, mure	
Vitamina A		Lapte integral, gălbenuş ou, peşte, ficat
Vitamina B1	Drojdie, germeni cereale	Ficat, lapte, ouă
Vitamina B2	Drojdie, pâine integrală	Lapte, ouă, ficat
Vitamina B6	Germeni de grâu, drojdie	Carne, ficat
Vitamina C	Coacăze negre, citrice, măcieşe, ardei, pătrunjel, cartofi, roşii, conopidă, varză murată.	
Vitamina D		Untură de peşte
Vitamina E	Grâu, germeni de porumb, ulei floarea soarelui	Ficat, gălbenuş de ou, lapte
Vitamina K	Legume	

Tabelul 13.7. Edulcorantele: clasificare, provenienţă, dozaj

Edulcorant	Denumirea	Provenienţa	Doza maximă
Necalorigene	a-zaharină	Sintetică	4 mg/kg/zi
	b-ciclamaţii	Sintetică	2,5 mg/kg/zi
Calorigene	a-fructoza	naturală	0,5g/kg/zi (maxim 30-40 g/zi)
	b-sorbitol	naturală	0,5 g/kg/zi 30-50 g/zi
	c-xilitol	naturală	10-20 g/zi
	d-aspartam	sintetică	50 mg/zi

Edulcorantele necalorigene.

Zaharina a fost sintetizată în 1879. Este cel mai vechi edulcorant .

Caracteristici: putere de îndulcire de 300-400 ori mai mare decât zahărul. nu se metabolizează în organism, nu este termostabilă (ceea ce face imposibilă utilizarea ei la prepararea alimentelor prin fierbere şi coacere)

Efecte secundare: utilizată "a la long" determină repulsie pentru gustul său particular.

Precauţii: deşi s-a afirmat rolul cancerigen(ulterior infirmat) există rezerve în recomandarea utilizării la copii şi femei însărcinate.

Recomandări: doza de 4 mg/kg. Forma de prezentare: tableta a 25 mg echivalentul a 4-6 g zahăr.

Ciclamaţii sunt săruri de sodiu sau calciu ale acidului ciclamic

Caracteristici: puterea de îndulcire este de 30 de ori mai mare decât a zahărului, termostabilitate, ceea ce face posibilă utilizarea la prepararea alimentelor prin coacere şi fierbere.

Efecte secundare: prin supradozare determină diaree şi fotosensibilizare (după utilizare a la long)

Recomandări: doză de 2,5 mg/Kg, maximum 3 g /zi (adult).

Prezentare: tabletă a 100 mg ciclamat de sodiu, echivalentul unei linguriţe de zahăr (5 g).

Edulcorantele calorigene

Fructoza este cel mai dulce produs din clasa monozaharidelor. În mod natural, se găseşte în mierea de albine, fructe, unele legume şi plante. Fructoza comercială se obţine, în cea mai mare parte, din grăunţele de amidon . Este de 1-1,8 ori mai dulce decât zahărul. Considerându-se puterea edulcorantă a zahărului 100, atunci fructoza are 114, glucoza 69, maltoza 46, lactoza 39 (după Hurter, 1997).

Fructoza este absorbită mai lent în lumenul intestinal, deoarece se transformă parţial în glucoză la nivelul celulelor intestinale (concentraţia intracelulară a fructozei rămânând scăzută) (fig. 13.4)

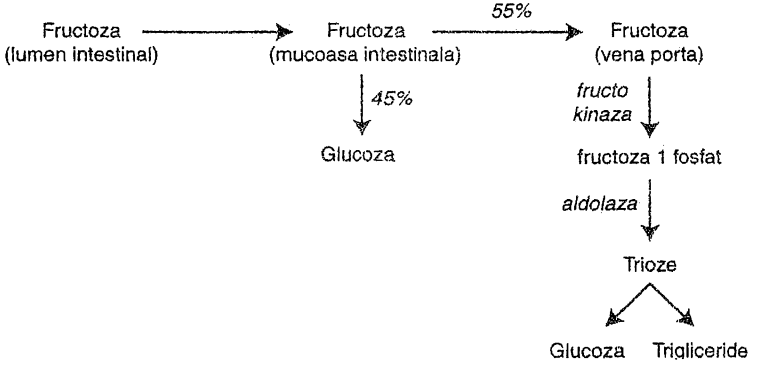


Fig. 13.4. Metabolismul fructozei

După traversarea mucoasei intestinale, *fructoza rămasă netransformată în glucoză ajunge prin circulaţia portă la ficat, unde va fi transformată în glucoză, urmând mai multe etape: fosforilare*, (sub acţiunea fructokinazei), la fructoză 1 fosfat, reacţie ce nu are nevoie de prezenţa insulinei şi apoi, *scindare* (în prezenţa aldolazei), formând trioze (molecule ce conţin trei atomi de carbon). Acestea din urmă vor fi utilizate pentru sinteza glucozei (din două molecule de trioză) şi a trigliceridelor.

La persoanele cu diabet zaharat bine echilibrat, cea mai mare parte a glucozei – formată pornind de la fructoză – se depozitează sub formă de glicogen.

Studiile clinice au arătat că utilizarea fructozei în cantităţi izocalorice cu a glucozei determină profile glicemice mai apropiate de normal, acestea fiind explicate tocmai prin transformarea parţială a fructozei în glucoză (la nivelul celulelor

intestinale şi hepatice)(Fig. 13.4.)

Dacă diabetul nu este bine echilibrat, glucoza formată pornind de la fructoză nu mai este depozitată sub formă de glicogen şi determină creşterea glicemiei.

De asemenea, se cunosc efectele fructozei asupra metabolismului lipidic (hipertrigliceridemia).

Sorbitolul este un polialcool natural. În organism, se formează prin hidrogenarea fructozei şi a glucozei, în natură se află ca atare în plante. Are o capacitate edulcorantă similară cu a glucozei. În afara proprietăţii edulcorante, este diuretic, colagog, hipocolesterolemiant, accelerator al tranzitului intestinal. Efectele adverse ce pot apare sunt: diaree osmotică, dacă se depăşeşte doza maximă 30-50 g pe zi pentru adult. Se recomandă prudenţă în consumul de sorbitol, întrucât se consideră că ar agrava neuropatia diabetică, intrând în ciclul poliol. În cantităţi limitate, nu există pericolul acumulării în cristalin. Se menţionează termostabilitatea sa, astfel că poate fi utilizat la prepararea alimentelor prin fierbere şi coacere.

Xilitolul este un alcool derivat din xiloză, cu putere edulcorantă comparabilă cu fructoza. Natural, se găseşte în fructe (căpşuni, zmeură) şi în legume (conopidă). În scop comercial, se obţine din lemn de esenţă tare şi reziduuri de mesteacăn, dar costul este mare, ceea ce-l face mai puţin utilizat comparativ cu alţi îndulcitori. Se foloseşte la fabricarea gumei de mestecat. Se absoarbe lent şi determină modificări reduse ale glicemiei. *Doza maximă* este de 20-30 g pe zi.

Aspartamul este un dipeptid format din doi aminoacizi (acidul aspartic şi fenilalanina). Are o putere edulcorantă de 180-200 de ori mai mare decât zaharoza. În timpul digestiei, aspartamul se descompune în fenilalanină, acid aspartic şi metanol. Ambii aminoacizi se găsesc în alimente ce conţin proteine: carne, cereale, produse lactate, legume. Avantajul este că în organism se metabolizează ca o proteină şi nu ca un glucid. Se utilizează ca îndulcitori pentru alimente reci şi băuturi. La căldură, nu-şi păstrează proprietatea edulcorantă, de aceea nu poate fi folosit la fierbere şi coacere. Obţinerea unei forme capsulate, rezistentă la căldură, prezintă avantajul de a fi utilizat şi la coacere.

Alimente speciale

Edulcorantele calorigene pot fi utilizate în cantităţi moderate de către copiii cu DZ. Ele furnizează 4 Kcal/g, la fel ca şi celelalte glucide. Xilitolul şi manitolul sunt edulcorante utilizate în prepararea gumei de mestecat.. Utilizarea abuzivă a edulcorantelor determină diaree osmotică, meteorism abdominal şi creştere ponderală.

Utilizarea moderată a edulcorantelor necalorigene (zaharină, ciclamat) este permisă, dar se recomandă în special celor care doresc să-şi menţină greutatea şi nu pentru satisfacerea gustului dulce.

Alimentele speciale ce conţin edulcorante sunt scumpe şi adesea inutile.

C. Interacţiunea alimentaţie-insulină

Fiziologic: După pasajul bolului alimentar prin stomac, începe – la nivelul intestinului- digestia glucidelor. Monozaharidele se absorb ca atare, poli şi dizaharidele sunt scindate în monozaharide.

La creşterea glicemiei contribuie doar glucoza. La nivelul jejunului proximal, se resorb 1,5-2 g glucoză pe minut. Absorbţia glucozei este maximă după 20 de minute de la momentul alimentaţiei şi se termină după 90-120 minute.

Secreţia insulinei începe după creşterea concentraţiei glucozei în teritoriul splanhnic. Ea corespunde cantităţii de glucoză şi menţine glicemia în limite de 60-140 mg%.

Peste 50% din insulina aflată în circulaţia portă rămâne la nivel hepatic şi scade neoglucogeneza. La adulţii sănătoşi, producţia de glucoză la nivel hepatic este de 2,4 mg /minut, iar la copilul mic de 4 mg/Kg. *Cealaltă parte a insulinei ajunge în circulaţia periferică şi este responsabilă de transportul glucozei spre ţesuturi (muscular şi adipos).*

În DZ, hiperglicemia postprandială este – doar parţial - urmarea digestiei glucidelor exogene. Prin deficitul insulinic, la nivel hepatic nu se sistează gluconeogeneza şi scade captarea glucozei în ţesuturi, mecanisme controlate de insulină.

Injectarea preprandială (subcutanată) a IR nu este în măsură să suprime suficient producţia hepatică a glucozei, deoarece concentraţia maximă a insulinei se realizează în circulaţia periferică, ajungând doar tardiv în circulaţia portală. Astfel, mai puţin de 50% din creşterea postprandială a glicemiei este urmarea resorbţiei intestinale a glucozei, restul este determinat de scăderea captării glucozei la nivelul ţesuturilor.

La persoanele sănătoase, răspunsul insulinic fiziologic la 10 g de glucoză este de aproximativ 1ui, spre deosebire de persoanele cu DZ, care necesită 1,5-2 ui pentru aceeaşi cantitate de glucoză.

La adulţi, substituţia insulinică bazală este de aproximativ 1ui/h, iar la copii şi tineri de 0,35 ui/Kg/zi.

Glicemiile preprandiale între 100-120 mg% sunt expresia unei substituţii bazale suficiente (producţia hepatică a glucozei fiind suprimată). Glicemii peste 200 mg% (preprandial) exprimă o substituţie bazală insuficientă. Independent de substituţia insulinică bazală (fără substituţie de IR preprandială), glicemia creşte după ingestia a 10 g de glucoză cu aproximativ 40 mg% (la adulţi).

Glicemia postprandială este parţial dependentă de resorbţia glucozei din intestin şi, astfel, poate fi reglată prin administrarea preprandială de IR.

Amestecul de IR şi II este în măsură de a mima modelul fiziologic de secreţie al insulinei, în concordanţă cu alimentaţia.

D. Adaptarea alimentaţiei

Prescrierea alimentaţiei pentru un copil cu DZ tip 1 trebuie să ia în considerare mai mulţi factori: vârsta copilului, activitatea fizică (intelectuală), schema de insulinoterapie, patologia acută.

Vârsta impune modificarea alimentaţiei cel puţin o dată la şase luni, deoarece copilul este în permanentă creştere. O problemă dificilă o reprezintă alimentaţia sugarului. Alimentaţia naturală trebuie încurajată, iar după vârsta de 5 luni, sugarul va fi alimentat ca şi un copil fără diabet. Orarul meselor va fi cât mai regulat posibil, evitându-se hipoglicemiile şi menţinând glicemii acceptabile.

Hockett şi colab. constată – într-un studiu efectuat pe 168 de copii cu DZ tip 1, comparativ cu 405 copii sănătoşi – că variaţia cea mai scăzută a aportului caloric şi glucidic de zi cu zi se înregistrează la copiii mici, datorită influenţei şi implicării mai mari a părinţilor în respectarea alimentaţiei.

Activitatea copilului – fizică sau intelectuală – necesită adaptarea alimentaţiei. (Tabelul 13.8.).

Se admite, în general, că un aport suplimentar de 10-20 g glucide (în funcţie de vârstă) este suficient pentru practicarea gimnasticii timp de 45 de minute sau a înotului timp de 30 de minute. În cazul preşcolarilor şi şcolarilor mici, acest aport suplimentar variază între 5-10 g.

Consumul energetic este variabil în funcţie de *activitatea fizică* depusă: *mers uşor* 3,1 Kcal/min , *mers pe bicicletă* 5,5 Kcal/min, *tenis* 7,1 Kcal/min, *înot rapid, schi* 14-15 Kcal/min.

În timpul activităţilor statice (intelectuale), consumul energetic nu este atât de rapid şi riscul hipoglicemiilor este diminuat.

Tabelul 13.8. Recomandări practice de alimentaţie în timpul efortului fizic (după Dorchy)

- Profilaxia hipoglicemiei, prin purtarea în permanenţă a unor cuburi de zahăr în trusa de prim ajutor.
- Consumul de glucide cu absorbţie rapidă, cu trei ore înaintea efortului fizic programat, pentru saturarea rezervelor musculare şi hepatice în glicogen.
- În caz de efort neprevăzut, consumul unui supliment de glucide rapide înainte, în timpul şi după efectuarea activităţii sportive.
- Dacă activitatea fizică se prelungeşte, se recomandă consumul de apă glucozată 6-8% sau glucide rapide (pulpă de fruct, ciocolată), înaintea, în timpul (tot la 30-45 de minute) sau după efort.
- Informarea persoanelor din anturaj asupra posibilităţii incidentelor hipoglicemice şi a măsurilor de prim ajutor, în cazul hipoglicemiei grave (injectare glucagon subcutanat, intramuscular sau glucoză intravenos).

Schema de insulinoterapie utilizată face posibilă adaptarea alimentaţiei.

- *Schema terapeutică cu două injecţii zilnice* (utilizând amestec de IR şi I.I.), *impune, uneori, scăderea cantităţii de glucide de la micul dejun şi creşterea ei la gustarea de la ora 10, ajungându-se chiar la inversarea proporţiei celor două*. Aceste modificări se datoresc faptului că micul dejun corespunde unei perioade insuficient acoperită de insulină. Tot în această schemă terapeutică, în funcţie de rezerva pancreatică şi de profilul glicemic al pacientului, se poate renunţa la gustarea de la ora 16.
- La copiii care utilizează *trei injecţii de insulină zilnic* (de obicei, amestecuri dimineaţa şi seara, iar la prânz -IR), se poate recomanda acelaşi transfer al glucidelor de la micul dejun la gustarea de la ora 10, dar *nu se poate renunţa la gustarea de după-amiază*, deoarece IR efectuată la prânz are, în acel moment, acţiune maximă şi există pericolul hipoglicemiei.

- *Tratamentul cu injecţii multiple* (sinonime terapiei insulinice intensive - TII, bazal bolus terapie – BBT; bazal prandial terapie -BPT) se adresează cu precădere adolescenţilor care au, de obicei, un program foarte variat şi are avantajul de a realiza o *"liberalizare" a orarului alimentar.* BPT se poate efectua cu IR sau cu Lispro (Humalog) şi poate avea două variante:
  - trei injecţii de IR sau Lispro înaintea meselor principale şi o injecţie cu I.I. înainte de culcare sau,
  - amestec de IR şi I.I.dimineaţa sau Lispro plus I.I. apoi la prânz şi cină – IR sau Lispro şi seara, la culcare, I.I.

Utilizarea IR în BPT impune alimentaţia formată din 5-6 mese zilnice. Se poate menţine chiar inversarea raportului de glucide de la micul dejun la gustarea de la ora 10. Insulina intermediară creează o insulinemie bazală şi permite decalarea orarului alimentar cu 1-2 ore, ceea ce ar da posibilitatea omiterii gustării de la ora 16, în cazul în care distanţa dintre prânz şi cină este mai mică de 5 ore. Nu se va renunţa, însă, la gustarea de la ora 21-22.

Insulina Lispro are avantajul că este foarte rapidă – mimează cel mai bine secreţia endogenă a insulinei şi utilizarea sa în BPT permite o alimentaţie tricotidiană, ceea ce este avantajos pentru adolescentul suprasolicitat. Corecţia hipoglicemiilor în cazul utilizării insulinei Lispro se face doar prin consumul alimentelor ce conţin glucide rapide deoarece acţiunea lispro este de 3 ore. La IR , datorită acţiunii de 5-6 ore este necesară corecţia hipoglicemiilor (produse la distanţă de masă) cu glucide rapide şi lente.

Patologia acută respiratorie şi digestivă, frecventă la vârsta micii copilării, determină, deseori, ajustarea alimentaţiei.

- *În infecţiile respiratorii acute*, simptomele principale sunt: inapetenţa, vărsăturile, febra. Pericolul cel mai mare este al hipoglicemiilor. *Recomandările practice* sunt:
  - contactul cu o persoană din echipa medicală, medicul de familie;
  - încercarea de alimentare a copilului cu alimente lichide îndulcite (ceai zaharat) şi, în funcţie de toleranţa digestivă, pâine prăjită, piure de fructe (măr, banane); se vor administra alimente uşor digerabile, ce conţin glucidice rapide (glucoză, fructoză);
  - se interzic grăsimile care pot accentua greţurile şi antrenează vărsăturile.

  În evoluţie, se va urmări profilul glicemic al copilului şi apariţia corpilor cetonici (cetoza prin deficit insulinic). Se efectuează ajustările dozei de insulină în sensul creşterii acesteia cunoscându-se faptul că "orice boală febrilă determină creşterea necesarului insulinic". Dacă la domiciliu situaţia nu se ameliorează, se va recurge la internare.
- *Bolile diareice acute* (BDA) se caracterizează prin, alterarea stării generale, scaune multiple, sindrom acut de deshidratare, inapetenţă, vărsături, ce antrenează un dezechilibru hidroelectrolitic. Terapeutic, este necesară profilaxia hipoglicemiilor(prin scăderea dozei de insulină). Adesea se recurge la internare pentru reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale parenterală. *Necesarul insulinic scade pentru 2-4 zile, până la restabilirea toleranţei digestive, urmând ca apoi să revină.* Tratamentul impune rehidratare orală

(ceai glucozat, gesol) sau parenterală, cu soluţii glucozate tamponate cu insulină. Ulterior, când starea generală se ameliorează, se recomandă alimente uşor digerabile (Tabelul 13.9.)

Tabelul 13.9. Alimente recomandate în caz de afecţiuni intercurente (cantităţi ce corespund echivalentului de 10-12 g glucide)

20 g	pâine prăjită *
60 g	piureu banane
100 g	măr ras
100 ml	suc mere
100 ml	suc portocale

* se va cântări înainte de prăjire.

2.5. Educaţia dietetică

A. Alimente cu conţinut preponderent în glucide

Cerealele sunt cele mai importante produse bogate în glucide (grâul, porumbul, secara) şi, în urma prelucrării, rezultă făina şi grişul. Din orz, ovăz, orez, rezultă fulgii. Cerealele conţin 62-79% glucide, 8-13% proteine, 1-7% lipide, 1-3% celuloză.

Amidonul se obţine din grâu, porumb, orez. Este lipsit de proteine. Amidonul din cartof se extrage din produsul crud. Praful de budincă şi cel de copt sunt tot produse de amidon.

Produsele de patiserie – pastele conţin făină de grâu sau gris, apă şi ouă.

Pâinea şi sortimentele ei – alături de glucide – conţin şi alte substanţe nutritive. Pâinea albă conţine 50% glucide, 8% proteine, 1% lipide, 1% minerale, 8% apă şi vitaminele E, B1 şi B6. Pâinea integrală conţine toate componentele cerealelor, inclusiv vitamine. Pâinea se diferenţiază prin făina folosită (de secară, grâu, amestec), prin substanţa utilizată pentru dospit (drojdie, aluat fermentat), gradul de măcinare al făinii, de care depinde digestia şi resorbţia pâinii. Principiul alimentaţiei complexe are din ce în ce mai mulţi adepţi. Acesta constă în produse din făină integrală, legume, fructe, lapte, produse lactate. Sunt preferate produsele vegetale. Se recomandă tehnici culinare blânde (alimente înăbuşite şi crude), produsele din grâu integral.

H. Lestradet remarcă tendinţa existentă în ultimii ani (în ţările dezvoltate) de scădere a aportului glucidic din pâine şi paste făinoase în favoarea glucidelor rafinate. Studiile efectuate de INSEE indică variaţia consumului zilnic de pâine în Franţa (231 g în 1965, 187 g în 1970, 176 g în 1972, 120 g în 1989). După al doilea război mondial, s-a renunţat la pâine în favoarea produselor făinoase (biscuiţi, fursecuri, produse cerealiere diverse). Consumul de pâine variază în funcţie de mai mulţi factori: sex, vârstă, domiciliu, statut socio-profesional, comportament alimentar. Bărbaţii consumă de două ori mai multă pâine decât femeile (219/119).

Consumul creşte de-a lungul vieţii, fiind maxim între 14-20 ani(în medie 215 g), apoi scade progresiv, astfel, la 80 de ani, este de 130 g pâine pe zi.

Legumele sunt consumate crude sau prelucrate. Conţin 95% apă, puţine substanţe nutritive, dar multe vitamine şi minerale: legume proaspete (varză, spanac, conopidă); rădăcinoase (morcovi, ridichi, pătrunjel, ţelină); legumele-fructe (roşii- bogate în vitaminele C şi K, caroten – castraveţii, pepenii). Mazărea conţine mai multe glucide şi 45-55% amidon, 10-20% substanţe balast, 20% proteine. Cartoful este, alături de pâine, un aliment de bază, conţine 75% apă, 5,5% amidon, 2,5% substanţe de balast, 2,8% proteine, 0,1% lipide, 1,2% minerale şi vitaminele B1, B2, K, C, mult caroten. Conservele de legume pierd o parte din substanţele nutritive, dar nu mai mult decât prin prelucrare. Aceste proprietăţi nutritive se păstrează dacă alimentele sunt congelate.

Mirodeniile conţin puţine substanţe nutritive.

Fructele conţin zaharuri, fructoză, glucoză, săruri minerale, vitaminele C,B1,B2, caroten. Nucile au 50% lipide şi 20% proteine. Prin conţinutul în substanţe de balast, au acţiune bună asupra digestiei. Un litru de suc de mere conţine 90 g glucoză şi fructoză, 5 g acid citric, 2,6 g minerale, 10 mg vitamina C, 880 ml apă. Fructele de pădure (căpşuni, zmeură, coacăze, afine), precum şi cireşele, prunele, piersicile, caisele, conţin cantităţi mari de vitamina C. Citricele conţin 5-11% glucide, bananele 15-20% şi sunt uşor digerabile, iar sucul de ananas – 10-15%. Sucul de struguri conţine 25% glucide şi este sărac în vitamine. Castanele şi alunele conţin puţine glucide, dar sunt bogate în lipide.

Zahărul şi produsele zaharoase. Pentru copilul cu DZ tip 1, se creează o situaţie psihologică nefavorabilă prin restricţia alimentelor dulci şi, totodată, de nesatisfacere a senzaţiei plăcute de dulce. Timp de mai mulţi ani, zahărul a fost proscris în dieta pacienţilor cu diabet. Acest principiu general presupunea că glucidele simple sunt rapid absorbite, determinând astfel creşterea rapidă a glicemiei, spre deosebire de glucidele complexe, ce sunt absorbite lent şi provoacă o creştere lentă a acesteia. Rezultatele studiilor ulterioare au dovedit că zaharoza, consumată în cantităţi mici de către pacienţii bine echilibraţi (la sfârşitul prânzurilor complexe), nu produce o creştere mai importantă a glicemiei decât cantităţile echivalente de glucide provenite din alte alimente.

B. Alimente cu conţinut glucidic, lipidic, protidic

Laptele şi produsele lactate. Laptele conţine 3,5% proteine (0,5% albumină, 3% cazeină); 4,7% lactoză, 0,8% minerale, 87,5% apă, vitamina A,B1,B2,C,D, caroten, 3,5% lipide. Laptele degresat conţine 1,5% lipide. Brânza conţine proteine, lactoză, minerale, vitamine (A,B1,B2,C,caroten). Se prepară din lapte, la care se mai adaugă culturi de ciuperci, bacterii, sare, mirodenii, caroten, apă.

Carne şi produse din carne. Carnea conţine proteine (18-22 g/100 g aliment) şi grăsimi (5-25 g/100 g aliment). Pentru copii, se recomandă sortimente sărace în grăsimi (carne de pasăre, vânat, curcan). Peştele e bogat în proteine şi uşor digerabil. Carnea de peşte conţine şi vitamine (A şi D). Conţinutul în lipide al cărnii de peşte este foarte mic (excepţie ton, hering).

Ouăle. Cele mai utilizate sunt ouăle de găină, conţin 15% proteine, 11,2% lipide, 0,7% glucide, 1,1% minerale, 74,1% apă şi vitaminele A,E,K,B1,B6,D.

C. Alimente cu conţinut preponderent în lipide

Conţinutul lipidic al alimentelor prezentate anterior este ascuns. Aceste grăsimi (animale) trebuie să ocupe o treime din totalul grăsimilor introduse în alimentaţie. Grăsimile "vizibile" sunt cele utilizate pentru gătit. De menţionat că o jumătate din consumul zilnic de lipide trebuie să fie constituit din grăsimi cu număr mare de acizi graşi nesaturaţi. Acestea sunt uleiurile vegetale şi margarina şi au un potenţial aterogen scăzut.

Untul se prepară din smântână şi conţine 82% lipide, 0,7% proteine, 0,6% lactoză, 16% apă, precum şi vitamine şi minerale în cantităţi mici.

Margarina, prelucrată pentru prima dată în Franţa în 1870, are aproximativ aceeaşi compoziţie cu cea a untului. Uleiurile vegetale (soia, floarea soarelui, alune) furnizează materia primă pentru prelucrarea margarinei. Margarina dietetică este bogată în acizi graşi nesaturaţi şi nu conţine colesterol. Margarina vegetală conţine 7 mg colesterol, cea standard – 115 mg, iar untul – 240 mg colesterol la 100 g produs.

Untura se obţine prin topirea slăninii şi a ţesutului grăsos al animalelor (porc, vită, pasăre).

Uleiurile vegetale au un conţinut mult mai mare în acizi graşi polinesaturaţi, de aici decurge şi valoarea lor nutritivă superioară grăsimii animale.

D. Băuturile alcoolice

Interzicerea totală a băuturilor alcoolice la tinerii cu DZ tip 1 are un efect psihologic negativ. De aceea, ei trebuie informaţi asupra categoriilor de băuturi alcoolice pe care le pot consuma (cu măsură) în ocazii deosebite şi care trebuie evitate. Alcoolul conţine multe calorii (un gram de alcool are 7,1 Kcal sau 29,5 KJ). În plus, alcoolul împiedică glucogeneza la nivel hepatic. Consumul de alcool poate determina hipoglicemia, dacă nu se consumă în acelaşi timp cantităţi importante de glucide.

Vinul conţine între 7-9 şi 12% alcool; conţinutul de zahăr nefermentat este de 0,4-3%. Vinurile total fermentate, cu conţinut mic de zahăr, sunt seci. Vinul de desert conţine până la 30% zahăr şi 17% alcool. Doar vinurile spumoase, desemnate prin "dry", "sec", conţin puţin zahăr sau chiar deloc.

Berea este fabricată din secară, drojdie, malţ şi apă. Berea blondă conţine 4% alcool, cea din malţ – 1%. Conţinutul în maltoză este de 4-9,5%. Berea obişnuită conţine multe calorii şi glucide care se resorb rapid.

Băuturile spirtoase conţin 25-50% alcool.

E. Orarul meselor

Alimentaţia copiilor cu DZ tip 1 este fracţionată în şase mese (trei principale şi trei gustări). Alcătuirea meniurilor se face în funcţie de valoarea calorică admisă, de permisiunile şi restricţiile alimentare, luându-se în considerare preferinţele culinare ale copilului, cât şi posibilităţile financiare ale familiei.

Planul alimentar implică:
- stabilirea orarului meselor;
- sincronizarea acestora cu schema de insulinoterapie;
- menţinerea unui aport glucidic similar la mesele omologe (aceeaşi cantitate de glucide consumată zilnic, la aceeaşi masă).

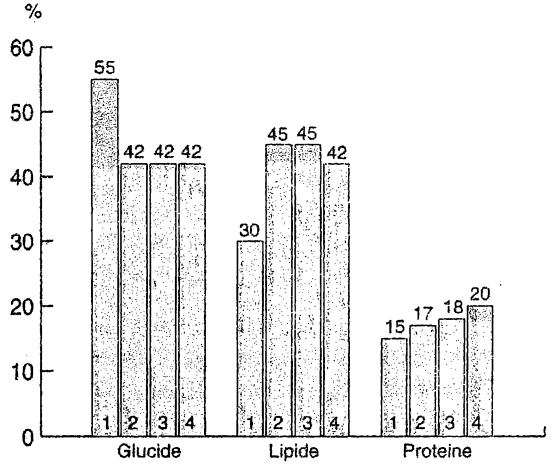
Dieta "liberalizată", obişnuită, fără restricţii, dictată doar de preferinţele alimentare şi de împrejurări, are avantajul că menajează psihologic pacientul, dar încurajează indisciplina.

Distribuţia teoretică a glucidelor, exprimată în procente din cantitatea de glucide (grame/zi), cel mai adesea recomandată, este următoarea: mic dejun – 20%, prânz – 30%, cină – 20%, gustările – conţin câte 10% fiecare şi sunt intercalate între mesele principale.

Schema de insulinoterapie modifică repartiţia rigidă a cantităţii de glucide.

F. Erorile alimentare

În multe ţări europene, tendinţa alimentaţiei este aceea de a diminua cantitatea de glucide consumate zilnic în favoarea consumului de lipide şi proteine. Dorchy raportează, comparativ, experienţa belgiană în acest sens (Fig. 13.5.).



1 = copil sanatos (recomandari)
2 = copil belgian (ancheta alimentara)
3 = copil belgian cu DZ tip 1 (ancheta alimentara)
4 = copil cu DZ tip 1 supravegheat in spital (ancheta alimentara)

Fig. 13.5. Distribuţia procentuală a principiilor nutritive din alimentaţie

Se constată o scădere a procentului de glucide de la 55 la 40% şi o creştere a procentului de lipide spre 40% şi a proteinelor spre 20%.

Erorile alimentare cele mai frecvente sunt legate de:
- consumul excesiv de lipide;
- consumul insuficient de glucide complexe (pâine, cartofi, cereale);
- consumul excesiv de glucide rapide cu gust dulce;
- consumul insuficient de fibre alimentare;
- repartiția incorectă a meselor.

G. Respectarea recomandărilor alimentare

Punerea în practică a tuturor recomandărilor alimentare este destul de dificilă și impune găsirea unor soluții de compromis între acestea și acceptarea lor de către copil și familie.

Alimentația echilibrată și judicios repartizată este parte integrantă a planului terapeutic. Pe de altă parte, trebuie menținută plăcerea copilului de a mânca.

Problemele specifice copilăriei și adolescenței fac dificilă acceptarea recomandărilor alimentare din DZ tip 1. Aceste dificultăți sunt legate de:
- *vârstă* (conflictul mamă-copil din perioada adolescenței, mese dezordonate la școală sau în anturaj);
- *comportament* (manipularea părinților sau a copilului, trișare);
- *structura și dinamica familiei* (supraprotecție; indulgență; rivalitate între frați; familie dezorganizată);
- *situația socio-economică, religioasă, abandon.*

Aceste probleme se discută în cadrul educației medicale, în prezența echipei terapeutice, având ca interlocutori copilul și părinții acestuia.

Rezumat
- Alimentația copilului cu DZ tip 1 este similară alimentației celorlalți copii.
- Necesarul NE, exprimat în Kcal, se calculează după formula:

  NE = 1000 + 100 x vârsta (ani)

  și se adaptează sexului (la pubertate) precum și activității fizice, intelectuale desfășurate.
- Cantitatea de calorii este obținută din digestia glucidelor, lipidelor și proteinelor.

  1 g glucide = 4,1 Kcal, 1 g lipide = 9 Kcal, 1 g proteine = 4,1 Kcal
- Principiile nutritive, exprimate în procente din NE, au o distribuție optimă (glucide – 53-55%, lipide – 30-33%, proteine –13-15%).
- Alimentația este fracționată în șase mese (trei principale și trei gustări), având, teoretic, următoarea distribuție procentuală a principiilor nutritive:
  - Mic dejun: 20%,
  - Gustare (1,2,3): câte 10%,
  - Prânz: 30%,
  - Cina: 20%,
- Planificarea meselor (orar și compoziție) urmărește schema de insulinoterapie.
- În cadrul fiecărei mese, se consumă atât glucide rapide, cât și glucide lente. Facem această precizare deoarece sunt cazuri în care se consideră suficientă

ingestia fructelor (glucide rapide) la momentul gustărilor (excepţie face terapia cu lispro).

- Alimentaţia este individualizată, în funcţie de vârstă, sex, activitate fizică şi adaptată preferinţelor şi obiceiurilor culinare ale familiilor. Dacă în familie sunt obişnuinţe alimentare ce contravin alimentaţiei raţionale (exces de lipide, proteine), acestea se pot modifica prin expunerea principiilor alimentare şi a importanţei respectării lor în profilaxia complicaţiilor.
- Diversificarea alimentaţiei prin utilizarea corectă a echivalentelor glucidice (între alimente ce conţin acelaşi tip de glucide). Exemplu: între glucide lente sau între glucide rapide. Nu este permisă înlocuirea glucidelor lente cu cele rapide.
- Este inutilă recomandarea alimentelor speciale, dar poate fi permisă ingestia alimentelor dulci în cadrul prânzurilor complexe (atenţie la ajustarea dozei de insulină şi a greutăţii corporale).

Bibliografie

*** American Association Diabetes –Food labeling,Diabetes Care 1994, vol.17, nr.5 :488-489.

*** American Diabetes Association – Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. – Diabetes Care 1993, vol.16, supll.2:22-29

*** American Diabetes Association – Use of noncaloric sweeteners, Diabetes care 1993, vol.16, supll.2: 30.

***Ada Position Statement –Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus, Diabetes Care 1994, vol 17, nr.5: 519-522.

Boctor Dl., Jenkins Dja –Trends in dietary management of diabetes mellitus: an update - K.G.M.M. Alberti and L.P.Krall (editors), The Diabetes Annual/6, 1991, Elsevier Science Publishers B.V.:105-136.

Chiumello G, Bognettie, Meschi E. – Le diabete sucre insulino-dependent chez l'enfant, Annales Nestle 1991, 49: 62-76.

Davidson B. M., Botnik D. Tina – Dietary Therapy – Davidson B.M. Diabetes Mellitus diagnosis and treatment, Churchill Livingstone Inc.1991: 35-93

Dillon J.C.- Les methodes d'evaluation de la valeur des proteines en alimentation humaine, Cah.Nutr.Diet, XXVII, 1, 1992: 54-58.

Dorchy H. – Maitrise de l'exercise phisique et des sports chez les jeunes diabetiques, Bulletin AJD 1999, tome 43,nr.1: 21-22.

Dorchy H. –Traitement du diabete de type 1 chez l'enfant et l'adolescent, La Revue du Practicien (Paris) 1996, 46: 577-586.

Dunn Sm, Turtle Jr. - Diabetes Education : Prescribing information- K.G.M.M. Alberti and L.P.Krall (editors) ,The Diabetes Annual/6 ,1991,Elsevier Science Publishers B.V. 185-199.

Franz Mj, Horton E.S., Bantle J.P., Beebe C.A., Brunzell J.D., Coulston Am, Henry Rr, Hoogwerf Bj, Stacpoole Pw –Nutrition principles for the management of diabetes and related complications, Diabetes Care 1994, vol 17,

nr.5:490-518.

Hacket Af, Court S, Mccowen C - Dietary Variation In Diabetes, Arch.Dis. Child. 1988, 63: 794-798.

Hurter P.- Ernahrung von Kindern und jugenlichen mit Typ I Diabetes – Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ,1997,Springer-Verlag Berlin:117 - 164 .

Ionescu Târgovişte C. – Tratamentul dietetic , în Diabetologie modernă, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997: 413-420.

Lestradet H, Dartois Am. - L`alimentation spontanee de l`enfant , Cah. Nutr.Diet. XXVII, 1, 1992: 42-49

Lestradet H, Dartois Am. – L`alimentation spontanee de l'enfant et l'adolescent diabetiques traites par l'insuline. Ann.Pediat.1974, 21,10: 667-676.

Lestradet H. –Le pain et la sante, Prat. Med. Chir. Anim.Comp., 1993, nr.4: 415-419.

Lifshitz Fima, Smith Melanie M. – Nutrition and diabetes , în Pediatric Endocrinology a clinical guide, Lifshitz Marcel Decker Inc. 1996: 607-616.

Mooradian Arshag, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk Melinda, Rosett-Wylie Judith –Selected vitamins and minerals in diabetes, diabetes care, 1994, vol.17, 5: 464-479.

Peres E. - Index glycemique des alimentes faits et mythes, Medicographia, 1991, 13 suppl 1:25-26.

Pinelli L., Beghini R., Grof P., Piccoli R. – Metabolic balance in children with IDDM omnivors or vegetariens? – În theoretical and practical aspescts of the treatment of diabetic children, 5th International ISPAD Course, Editoriale Bios 1995: 175-182

Popa I, Velea I. – Alimentaţia copilului şi adolescentului cu DID ,în Şerban V, Brink S. – Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului), Ed. de vest Timişoara, 1996:103-116.

Robert J.J., Crosnier Helene, Haik Carole, Vol Sylviane; Tichet J. – Le poids, la taille et le diabete insulino-dependant, BulletinAJD 1998,tome 42, nr.4:18-19.

Sievenpiper J.L., Vuksan V, Wong Evelyn, Mendelson Rena, Thompson C.B. – Effect of meal dilution on the postprandial glycemic response, Diabetes Care, 1998, vol.21, nr.5: 711-716.

Stehle P. – l'Index glicemique", Equilibre 1995, 194: 25-28

Tauber Jp, Turnin Mc, Clottes Jc.- Une aide a l`education dietetique: le sisteme telematique diabeto , Cah.Nutr.Diet, XXVII, 1, 1992: 50-53.

Tubiana-Rufi N., Munz-Licha G.– Analogue lispro et vie quotidienne, Diabete &Metabolisme (Paris) 1997, 23: 58-62.

Velea I, Popa I, Brega Daniela – Regimul alimentar la copilul şi adolescentul cu DID, Pediatria, 1996,vol.XLV, nr.3:373-382.

Watkins P.J, Drury P.L., Howell S.L. –Dietary principles in diabetes în Diabetes and its Management 50th edition Blackwell Science, 1996: 79-87

Wheeler Madelyn, Franz M, Heins J, Schafer R, Holler H, Bohannonb., Bantle J, Barrier P., –Food labeling, Diabetes Care 1994, vol.17, nr.5: 480-487.

CAPITOLUL XIV

EDUCAŢIA MEDICALĂ A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP I

IOANA MICLE, MONICA MĂRĂZAN

Educaţia medicală a copilului şi adolescentului cu diabet zaharat, precum şi a familiei sale, face parte – alături de insulinoterapie, dietă şi exerciţiu fizic din tratamentul corect şi complet al acestei afecţiuni.

1. Definiţia

Educaţia reprezintă un ansamblu de metode ce asigură formarea şi dezvoltarea personalităţii umane.

Educaţia medicală cuprinde un mănunchi de procedee de învăţare şi însuşire a unor deprinderi necesare copilului şi adolescentului cu DZ, de a se trata corect şi de a-şi accepta boala ca parte integrantă a fiinţei sale.

2. Scopul educaţiei medicale

Scopurile pe care educaţia medicală şi le propune sunt:

- asigurarea şi menţinerea echilibrului metabolic;
- "integrarea" diabetului în existenţa zilnică a pacientului (acceptarea progresivă a bolii);
- preluarea progresivă a responsabilităţilor terapeutice de către familie sau de pacientul însuşi (după vârsta de 14 ani);
- asigurarea autonomiei decizionale asupra terapiei, la vârsta de 16-18 ani.

3. Obiectivele educaţiei medicale

Educaţia urmăreşte trei obiective majore:

- *medical* – de asigurare a unei "stări de bine" pentru o perioadă cât mai îndelungată;
- *psihosocial* – de integrare optimă a pacientului în societate, de afirmare a competitivităţii faţă de semeni, din punct de vedere al şcolarizării, al profesiei şi al familiei;
- *economic* – de ameliorare a raportului cost-beneficiu ce decurge dintr-un tratament complet şi corect, care include şi educaţia.

3.1. Obiectivul medical urmăreşte menţinerea *statusului euglicemic* (între 80-160 mg%), ceea ce reprezintă pentru pacient principala preocupare în afirmarea stării sale de sănătate. Fără educaţie medicală nu se pot ajusta corect dozele de insulină şi alimentaţia, pentru a se obţine acest deziderat.

S-a dovedit că există o relaţie pozitivă cauză-efect între hiperglicemia cronică şi frecvenţa crescută a complicaţiilor microvasculare ale DZ. Astfel, studiul multicentric DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a raportat o scădere semnificativă statistic ($p < 0,001$) a mediei zilnice a glicemiilor, de la 231 $\pm$ 55 mg %,în tratamentul convenţional (TC), la 155 $\pm$ 30 mg% în tratamentul insulinic intensiv (TII). Paralel cu aceasta, se evidenţiază scăderea riscului complicaţiilor cronice ale DZ (nefropatie diabetică - cu 54%, retinopatie diabetică – cu 63%, neuropatie diabetică – cu 60%). Pacienţii cu TII au beneficiat de un program intensiv de educaţie, ce a permis obţinerea acestor rezultate.

3.2. Obiectivul psiho-social are ca finalitate *reintegrarea optimă a copilului în familie şi în viaţa profesională* (şcolară), prin afirmarea calităţilor sale şi menţinerea aptitudinilor (anterioare debutului DZ) şi adaptarea lor la condiţiile determinate de boală.

3.3. Obiectivul economic se derulează din *costurile determinate de diagnosticul la debut, de tratamentul substitutiv şi al complicaţiilor, precum şi a zilelor de absenteism şcolar.*

Czernikow citează scăderea numărului zilelor de spitalizare de la 348 (în 1966) la 66 (în 1981), odată cu intensificarea educaţiei medicale, precum şi o scădere a duratei medii de spitalizare la debutul DZ, de la 16 zile (în 1966), la 5 zile (în 1981).

Pacienţii noştri au o durată medie a spitalizării, la debutul DZ, de 8 zile (cu un interval cuprins între 5-18 zile). Aceasta variază în funcţie de vârsta copilului la debutul DZ, de starea la internare, de posibilitatea însuşirii de către familie şi copil a noţiunilor esenţiale, practice şi teoretice, pentru o supraveghere optimă a tratamentului la domiciliu.

Reinternările sunt ocazionate de afecţiuni intercurente (digestive, respiratorii), frecvente la vârsta copilăriei, ce antrenează complicaţii acute hipo/hiperglicemice, precum şi de modificarea schemei de tratament. Acestea sunt mai rare, datorită măsurilor de monitorizare glicemică şi de adaptare a terapiei insulinice la condiţiile de boală.

4. Particularităţile educaţiei medicale

Educaţia medicală a copilului cu DZ este influenţată de particularităţile legate de dezvoltarea intelectuală a copilului, precum şi de relaţia sa cu familia.

4.1. Particularităţi legate de dezvoltare

A. Aspecte cognitive

"Copiii nu gândesc mai puţin decât adulţii, ci gândesc altfel" (J. Piaget).

Nivelul de comprehensiune este diferit de la un adult la altul – fiind nevoie şi la această vârstă de o individualizare a educaţiei.

La copil, capacitatea de a înţelege este legată de vârstă. Este evident faptul că educaţia unui copil în vârstă de 6 ani, cu diabet, nu este similară cu a unuia de 16 ani.

Lecţiile de educaţie medicală trebuie adaptate posibilităţilor cognitive ale vârstei. Cunoştinţele se completează progresiv în funcţie de dezvoltarea capacităţii de înţelegere a copilului. Formulele de adresare trebuie adaptate posibilităţii copiilor de a înţelege noţiunile medicale, insistându-se pe "educaţia prin joc".

B. Aspecte psiho-afective

Responsabilităţile terapeutice pentru *sugar şi copilul mic* sunt atribuite, în totalitate, părinţilor. Copilul are o capacitate redusă de proiecţie în viitor asupra complicaţiilor pe termen lung, motiv pentru care trebuie să accepte, fără a înţelege de ce, un tratament foarte bun în prezent, pentru un viitor fără probleme grave.

Copilul preşcolar (3-7 ani) percepe "boala ca pe o pedeapsă", iar injecţiile de insulină ca pe o agresiune ce vine tocmai din partea celor dragi (mama, tata, bunica). El nu înţelege problematica DZ şi implicaţiile sale la distanţă. Se discută despre o gândire "magică"a copilului care crede că exprimarea intensă a unei dorinţe asupra unui lucru (exemplu, vindecarea bolii) este realizabilă.

Temerile iniţiale şi speranţele copilului îşi modifică registrul odată cu trecerea timpului.

*La vârsta şcolară (7-12 ani),*copilul acumulează cunoştinţe despre funcţiile organismului. Începe să-şi înţeleagă boala, dar îşi imaginează că tratamentul medical, riguros urmat, duce la vindecare, deşi este informat asupra cronicităţii acesteia. Familia şi anturajul (rude, prieteni) trebuie să se adapteze şi să înţeleagă revoltele succesive (formulate sau nu) ale copilului, proporţionale cu maturarea sa afectivă şi cognitivă.

Adolescentul (13-18 ani) îşi înţelege boala ca urmare a nefuncţionalităţii unui organ şi importanţa tratamentului medical corect în prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii. Aceste complicaţii reprezintă o reală ameninţare asupra vieţii şi generează crize emoţionale pasagere (stări de depresie, resemnare, chiar negare a bolii). Din punct de vedere al responsabilităţii terapeutice, doreşte să i se acorde independenţă decizională. Părinţii au rol secundar în educaţia medicală la această vârstă.

4.2. Particularităţi legate de durata DZ (momentul debutului)

Adultul cu DZ are deja o situaţie socială şi profesională stabilă. Debutul DZ la această vârstă este mai uşor suportat decât la vârsta copilăriei, când eforturile de integrare socială sunt majore.

Pentru copil, orice problemă de sănătate pare a-i diminua şansele de a ocupa un loc în societate (copilul trebuie să se valorizeze printre semenii săi sănătoşi). Pediatrul diabetolog are responsabilitatea de a pregăti această perioadă chiar de la debutul DZ.

4.3. Particularităţi legate de familie

Copilul este însoţit întotdeauna la consultaţie de cel puţin un membru al familiei.

Conversaţia se desfăşoară în prezenţa a minimum trei persoane: copil, părinte, medic (şi/sau asistenta educatoare).

Pe măsura evoluţiei sale, copilul, devenit adolescent, este cel care preia responsabilităţile terapeutice pentru a deveni,mai apoi, "interlocutorul principal" şi, ulterior, "exclusiv" al medicului şi al colaboratorilor acestuia.

Rolul părinţilor variază în timp, pe măsura creşterii copilului.

Copilul cu DZ este *"generator de anxietate"* pentru familie.

Responsabilităţile tratamentului cotidian sunt preluate,în general, de mamă. Nu de puţine ori, se pot constata relaţii tensionate în familia copilului cu DZ, determinate sau exacerbate de diabet.

Bunicii – care, în mod excepţional, participă la programul de educaţie medicală - pot contribui la supravegherea tratamentului şi a dietei.

Fraţii şi surorile se pot comporta diferit. Adesea, sunt solidari, dar uneori se pot simţi frustraţi, întrucât atenţia părinţilor este centrată – în special – asupra copilului cu DZ.

5. Caracteristicile educaţiei medicale

Educaţia medicală este efectuată în cadrul unei *echipe medicale* formate din medic pediatru diabetolog, asistentă medicală-educatoare, asistentă dieteticiană, psiholog, asistentă socială (ideal).În absenţa unuia sau mai multor membri ai echipei, medicul trebuie să suplinească şi această activitate.

Educaţia medicală este o *activitate continuă*, intensivă de-a lungul bolii, începe odată cu prima internare, ocazionată de debutul DZ, se completează pe parcursul evoluţiei bolii, în cadrul consultaţiilor periodice din ambulatoriu sau al internărilor programate şi se perfecţionează cu ocazia taberelor educative.

Educaţia medicală se adresează, deopotrivă, copilului şi familiei sale efectuându-se separat, în funcţie de posibilităţile diferite de percepţie asupra bolii.

Educaţia este *dinamică*, adaptată permanent capacităţilor cognitive ale copilului şi ale familiei sale, *personalizată* (individualizată) şi *corelată stadiilor psihologice* ce urmează comunicării diagnosticului : perioada refractară, de şoc (primele zile după debutul DZ), perioada de acceptare a bolii (cea mai potrivită realizării educaţiei), motivarea pacientului, adeziunea la tratament, perioadele de descurajare, de revoltă (când, alături de educaţie, se apelează la psiholog).

Cunoştinţele teoretice şi practice sunt *structurate* pe mai multe teme .

6.Metodele pedagogice

Sunt identice oricărui proces instructiv şi urmează mai multe etape:

- *predarea* (transmiterea informaţiei);
- *evaluarea* (verificarea cunoştinţelor);

- *rectificarea* (dacă este necesar);
- *reevaluarea;*
- *predarea altor informaţii suplimentare* (cu un grad mai mare de dificultate);
- *evaluarea etc.*

Informaţiile sunt transmise *verbal,* prin discuţii individuale sau de grup, *prin scris* (broşuri, pliante, cărţi) şi/sau prin *audiovizual,* utilizând imagini sugestive, personificate, adaptate capacităţii de înţelegere a copilului.

La grupa de vârstă 5-10 ani, se insistă asupra noţiunilor practice, urmând ca, după 11 ani, să se abordeze noţiunile teoretice.

7.Modalităţile educaţiei medicale

7.1. La debutul DZ, sunt furnizate informaţii practice şi teoretice necesare copilului şi familiei sale pentru a putea continua terapia la domiciliu. Se începe cu efectuarea analizelor (glicozurie, cetonurie, glicemie), a injecţiei de insulină şi cu noţiunile despre alimentaţie (alimente permise/ interzise, numărul şi calitatea meselor). Se explică importanţa administrării insulinei, rolul ei în organism, orarul meselor, se arată tipurile de insulină şi forma lor de prezentare.

Educaţia este individuală. Se adresează atât copilului, în funcţie de vârstă, cât şi părinţilor acestuia. Se desfăşoară separat cu copilul şi separat cu părinţii.

Este efectuată de medic şi de asistenta medicală – educatoare şi dieteticiană, după un program structurat pe anumite teme. (Tabelul 14.1.).

Educaţia se începe cu noţiuni medicale simple, posibil de înţeles, limbajul adaptându-se capacităţilor cognitive ale familiei.

Pentru copil, cunoştinţele medicale (în special cele practice) sunt personificate. Ele fac parte dintr-o nouă, dar foarte serioasă, "poveste". În educaţia medicală a copilului mic, se insistă pe însuşirea deprinderilor practice (analize, injecţii, cântărirea alimentelor).

7.2. La externare, se efectuează o evaluare a cunoştinţelor teoretice acumulate pe parcursul internării, răspunzând următoarelor întrebări:

- Ce este diabetul zaharat?
- Ce este glicemia, care sunt valorile normale?
- Ce reprezintă hipoglicemia şi cum se manifestă (gradual)?
- Ce atitudine trebuie adoptată în hipoglicemie (gradual)?
- Ce este hiperglicemia şi când apare?
- Ce atitudine trebuie adoptată în situaţia hiperglicemiei (gradual)?
- Ce sunt corpii cetonici şi când apar?
- Ce este insulina şi care este rolul ei în organism?
- Câte tipuri de insulină există (după durata lor de acţiune)?
- Ce insulină foloseşte copilul dumneavoastră şi cum acţionează?
- Cum se efectuează analizele de urină şi de sânge, precum şi interpretarea lor?
- Completarea carnetului de tratament (analize, insulină, dietă, incidente-ora, atitudine).

- Dieta: principii generale/plan alimentar concret:
  - dieta adaptată/echivalenţe glucidice;
  - alimente ce trebuie cântărite (obligatoriu);
  - clasificarea glucidelor şi relaţia acestora cu corectarea hipoglicemiilor;
- Adaptarea dozelor de insulină în conformitate cu analizele (dieta, programul de exerciţiu fizic).

Tabelul 14.1. Program structurat de educaţie medicală

Temă	Conţinut
Noţiuni teoretice generale	• ce este diabetul zaharat ? • ce este glicemia ? care sunt valorile normale ? • ce este glicozuria ? când apare ? • ce sunt corpii cetonici? când apar ?
Semne clinice	• hiperglicemia • hipoglicemia
Insulina	• rolul în organism; • tipuri de insulină; • mod de acţiune; • modalităţi de injectare; • modalităţi de păstrare
Alimentaţia	• principiile alimentaţiei în DZ; • planul alimentar propriu, conform vârstei, necesităţilor şi preferinţelor alimentare.
Autocontrolul	• modalităţi : – sanguin (glicemia capilară); – urinar (glicozuria, corpii cetonici); • necesitate; • ritmicitate; • interpretare.
Carnetul de tratament şi adaptarea dozelor de insulină	• importanţa • deprinderi practice
Exerciţiul fizic	• importanţa • ritmicitate
Complicaţiile DZ	• acute; • cronice

Înainte de externare se verifică şi deprinderile practice. Familia şi/sau pacientul (în funcţie de vârstă) trebuie să ştie să efectueze:

- analiza de urină;
- glicemia din sângele capilar;
- injecţia de insulină (tehnica de umplere a seringii şi realizarea injecţiei);
- remedierea unei hipoglicemii;
- notarea rezultatelor în carnetul de tratament (Tabelul 14.2.).

Tabelul 14.2. Deprinderi practice în cadrul educației medicale

Deprinderi practice	Etape
Analiza de urină	• pregătirea materialului necesar (teste) • manipularea corectă a testelor: – păstrarea, conservarea, – respectarea timpului de reacție • citirea pe scala colorimetrică • notarea rezultatelor în carnet • corelarea rezultatului cu contextul clinic: – volumul de urină – durata față de micțiunea precedentă
Glicemia din sângele capilar	• pregătirea materialului necesar: teste, autoclix, aparat de glicemie, • utilizarea corectă a aparatului de glicemie (calibrare, verificare), • cunoașterea zonelor de înțepat (periunghial), • depunerea picăturii de sânge pe test, • citirea prin comparație cu scala colorimetrică sau cu aparat, • notarea rezultatelor în carnet, • cunoașterea erorilor de determinare
Injecția de insulină	• umplerea seringii • dezinfectarea flacoanelor • agitarea insulinelor cu acțiune intermediară, • cunoașterea dozei necesare pentru injecție, • introducerea aerului (în cantitate echivalentă cu doza de injectare) inițial în flaconul de insulină cu acțiune intermediară și apoi în cel cu acțiune rapidă; • extragerea insulinei din flaconul cu insulină rapidă și eliminarea bulelor de aer existente, • extragerea insulinei intermediare, – în caz de eroare manevra se reia • injecția propriu-zisă • cunoașterea locurilor de injecție, • modificarea zonei injecției în funcție de context: schimbarea locului injecției în aceeași zonă, activitatea fizică, viteza de absorbție variabilă în funcție de zonă; • dezinfecția pielii și respectarea regulilor de asepsie, • introducerea acului în pliul cutanat în unghi variabil de la 45^0 la 90^0 în funcție de grosimea țesutului celular subcutanat, • verificarea corectitudinii injecției (posibile pierderi de insulină), • notarea erorilor în carnetul de tratament

Deprinderi practice	Etape
Corecţia hipoglicemiei	• recunoaşterea semnelor de hipoglicemie (foame, stare de rău, ameţeli, oboseală, tulburări de vedere, transpiraţii, paloare, tremurături, tulburări neurologice diverse), • întreruperea oricărei activităţi, • efectuarea unei glicemii, • corecţia hipoglicemiei: (în funcţie de gravitate) – ingestia unui aliment dulce, – injecţia de glucagon (subcutanat sau intramuscular), – Dacă simptomele dispar, se mănâncă o felie de pâine; dacă nu se ia o nouă cantitate de glucide cu absorbţie rapidă (dulciuri), • în caz de urgenţă se apelează medicul (pentru administrarea intravenoasă a soluţiei de glucoză), • notarea episodului hipoglicemic în carnetul de tratament;
Utilizarea carnetului de tratament	• notarea corectă a analizelor de urină, a glicemiilor, a dozelor de insulină şi a evenimentelor survenite pe parcursul zilei, • corelarea analizelor şi a dozelor de insulină cu cele din zilele precedente, • stabilirea şi notarea dozei actuale de insulină conform analizelor.

7.3. La consultaţiile periodice (săptămânale, lunare, trimestriale), din ambulatoriul spitalului, noţiunile expuse şi învăţate sunt evaluate prin discuţia individuală concretă a situaţiilor cotidiene din carnetul de tratament. Acestora li se adaugă explicaţii noi, determinate de problemele survenite în viaţa de zi cu zi. În acest moment, rolul psihologului în educaţie este deosebit de important.

7.4. Spitalizarea programată (de o săptămână) este benefică din punct de vedere al controlului echilibrului metabolic şi al educaţiei având un rol stimulativ pentru copiii participanţi. Cu acest prilej, se poate efectua *educaţia în grup*. Este importantă efectuarea (pe cât posibil) a selecţiei grupului, în funcţie de vârstă şi nivel de cunoştinţe. Se evaluează, iniţial, cunoştinţele copiilor, ulterior se propun subiecte de discuţie (mese rotunde). În final, se face o reevaluare a noţiunilor însuşite.

7.5. Spitalizările ocazionate de dezechilibre metabolice (hipo-hiperglicemice) au menirea ca, pe lângă tratament, să se identifice etiologia acestora (afecţiuni intercurente sau greşeli terapeutice) şi remedirea lor. Se reiau temele de educaţie medicală, pentru a face profilaxia unor situaţii asemănătoare şi pentru a adopta o atitudine corectă în viitor.

7.6. Taberele educative. Au rolul de perfecţionare a educaţiei medicale de grup şi de integrare psiho-socială a copiilor.

Lecţiile de educaţie medicală sunt structurate pe temele enunţate anterior (la debutul DZ) şi se desfăşoară diferenţiat, pe grupe de vârstă. Evaluarea cunoştinţelor medicale se efectuează la începutul şi la sfârşitul taberelor.

La grupa de vârstă 8-12 ani, se insistă asupra aspectelor practice ale tratamentului DZ privind : efectuarea analizelor zilnice de urină şi sânge, tehnica injecţiei cu insulină - cu seringa sau cu stiloul (pen); pregătirea seringii cu amestecul de insulină, recunoaşterea semnelor de hipoglicemie şi corectarea acestora. În cadrul alimentaţiei se insistă asupra importanţei cântăririi alimentelor şi a cunoaşterii conţinutului glucidic al acestora, încercând să se elaboreze planul propriu de alimentaţie. Sunt furnizate noţiuni de adaptare a insulinoterapiei în funcţie de rezultatul autocontrolului, de alimentaţie, de activitatea fizică şi este supravegheată corectitudinea deciziei terapeutice.

La grupa de vârstă 13-18 ani, noţiunile teoretice despre diabet au un grad mai mare de dificultate şi se completează cu cele legate de problemele sociale, profesionale şi psihologice. Se discută despre importanţa menţinerii unui cât mai bun echilibru metabolic în pubertate, ca factor protectiv al complicaţiilor cronice. Întrucât adolescenţa este vârsta la care cea mai mare parte a timpului liber este petrecută în preajma colegilor şi prietenilor se insistă pe adaptarea insulinoterapiei în situaţii speciale (petreceri, vacanţe împreună cu prietenii) obţinându- se progresiv "autonomia decizională". Totodată, se abordează problemele cuplului şi, cu o foarte mare responsabilitate, orientarea profesională.

8. Conţinutul pedagogic al educaţiei

Se adaptează vârstei copilului şi stadiului evolutiv al DZ.

8.1. Vârsta copilului

Începând de la vârsta de *3 ani*, copilul este *încurajat să participe "activ"* la tratamentul său, deşi părinţii sunt responsabili asupra terapiei DZ.

Astfel, ***între 3-5 ani***, copiii pot fi instruiţi asupra următoarelor cunoştinţe:

- analiza de urină;
- efectuarea glicemiei;
- materialele necesare;
- reguli de igienă (spălarea mâinilor);
- "degetele" şi locurile autorizate pentru înţepat;
- tipurile de insulină (care se agită înainte de folosire şi care nu);
- hipoglicemiile şi atitudinea practică;
- "urinarea în pat", anormală pentru vârsta lor;
- alimentele dulci (condiţiile în care sunt sau nu permise).

La ***5-7 ani***, copilul acumulează noţiuni noi, deşi responsabilitatea terapeutică aparţine părinţilor. El este, din ce în ce mai mult, un element "activ" în desfăşurarea autocontrolului cotidian.

Astfel, la această vârstă:
- ştie să-şi efectueze analiza de urină şi să o interpreteze în "+";
- îşi face singur glicemia, dar nu o interpretează întotdeauna;
- cunoaşte importanţa carnetului de tratament;
- pregăteşte materialele necesare pentru efectuarea injecţiei;
- îşi face singur injecţia, sub supraveghere;
- recunoaşte hipoglicemiile şi ştie ce trebuie să facă;
- urinările nocturne sunt semnale de alarmă;
- recunoaşte alimentele şi ştie cum trebuie să le consume.

La *7-9 ani:*
- îşi efectuează singur analizele;
- îşi notează rezultatele în carnetul de tratament;
- îşi face singur injecţia;
- învaţă să-şi adapteze corect doza de insulină;
- cunoştinţele teoretice se amplifică;
- din punct de vedere al terapiei, începe o oarecare independenţă, dar trebuie supervizat întotdeauna de un adult.

La *10-14 ani*,
- trăieşte mult în colectiv (şcoală), separat de mediul familial protectiv.
- experienţele zilnice determină afirmarea personalităţii.
- terapeutic, câştigă autonomie decizională, realizând trecerea spre adolescenţă.
- stăpâneşte bine autocontrolul, alimentaţia şi îşi perfecţionează adaptarea terapiei în funcţie de varietatea activităţilor zilnice.

La ***15-18 ani***, pe prim plan se situează problemele de afirmare profesională – competitivitatea. Cunoştinţele teoretice despre diabet se aprofundează şi se remarcă independenţa decizională, mânuirea cu siguranţă a terapici. Trebuie acordată o atenţie deosebită anturajului, existând pericolul însuşirii unor deprinderi negative (fumat, alcool, droguri). Este necesară susţinerea familială, transferul unor responsabilităţi casnice şi supravegherea din umbră a terapiei DZ.

Teme propuse pentru părinţi, în funcţie de vârsta copilului:

Copil mic şi preşcolar:
- recunoaşterea semnelor de hipoglicemie;
- riscul hipoglicemiilor uşoare şi medii;
- alimentaţia corespunzătoare vârstei (atenţie la dulciuri);
- adaptarea terapiei şi alimentaţiei pe grupe de vârstă (atenţie la frecvenţa crescută a infecţiilor la vârstă mică);
- atitudinea în cazul exerciţiului fizic intens şi prelungit.

Copil şcolar:
- alimentaţia;
- tratamentul în relaţie cu exerciţiul fizic;

- integrarea şcolară;
- activităţile în timpul liber (excursii, sport, petreceri cu colegii);
- responsabilitatea treptată a copilului faţă de îngrijirile cotidiene.

Adolescent:

- probleme sociale, profesionale;
- probleme psihologice;
- sfaturi medicale legate de consumul de tutun, alcool şi droguri;
- petrecerile cu colegii;
- complicaţiile cronice şi profilaxia acestora prin tratament corect şi adaptat.

8.2. Stadiul evolutiv al DZ

În *debutul* DZ, întrebările sunt multiple şi dezordonate. Echipa medicală trebuie să le ordoneze şi să furnizeze răspunsuri potrivit nivelului de înţelegere al familiei. Termenii medicali trebuie să fie bine definiţi.

La *controalele periodice* (în ambulatoriu), educaţia medicală este completată, după o evaluare prealabilă a cunoştinţelor existente. Noile probleme apărute trebuie explicate şi discutate atât cu copilul, cât şi cu familia.

9. Rezultatele educaţiei medicale

9.1. Evaluarea cunoştinţelor teoretice şi practice se realizează prin intermediul chestionarelor cu răspunsuri multiple, la sfârşitul oricărui program educativ structurat.

Chestionarele completate în tabără au relevat un nivel sensibil egal al acumulării cunoştinţelor, de 17,4% la grupa de vârstă 8-12 ani şi de 18% la grupa de vârstă 13-18 ani (Fig. 14.1.)

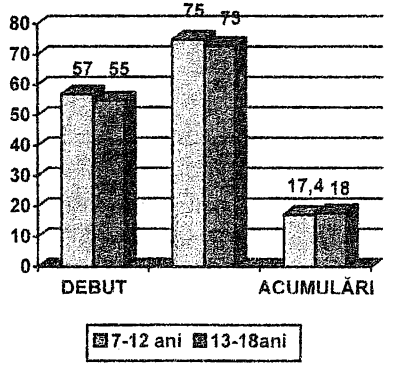


Fig. 14.1. Evaluarea cunoştinţelor teoretice şi practice la începutul şi sfârşitul taberei cu ajutorul testelor cu răspunsuri multiple (Micle şi colab. 1993)

9.2.Relaţia dintre educaţia medicală şi controlul metabolic se exprimă prin valoarea hemoglobinei glicozilate, redată în Fig. 14.2.

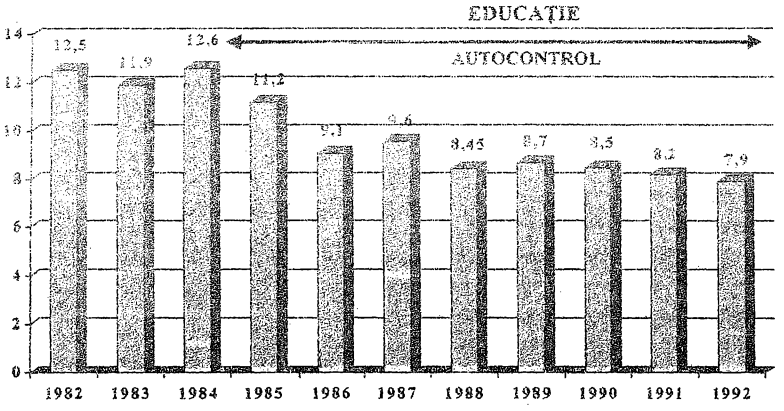


Fig. 14.2. Valorile hemoglobinei glicozilate (HbA1) în funcție de educație și autocontrol (Micle și colab. 1993)

Se constată că, odată cu introducerea educației medicale și a autocontrolului zilnic, la domiciliu, cu adaptarea concomitentă a dozelor de insulină, s-a ameliorat valoarea medie a hemoglobinei glicozilate.

Numărul comelor cetoacidotice recurente a scăzut de la 6 (24%) în 1982, la una în 1985 și una în 1987, reprezentând 3,57% (Fig. 14.3.)

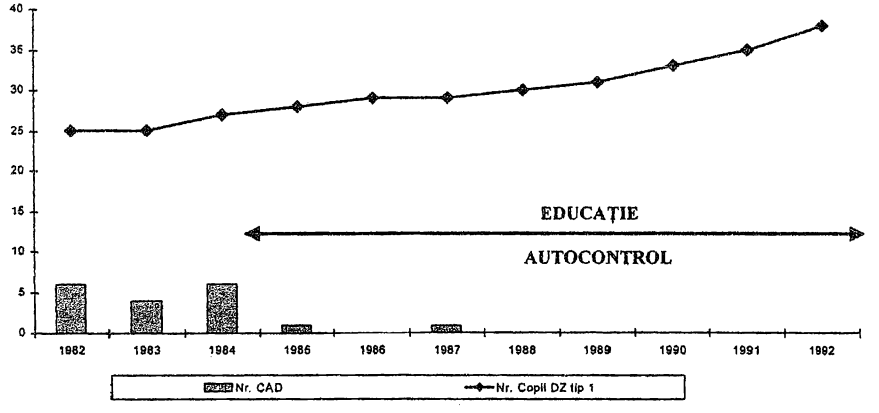


Fig. 14.3. Numărul comelor cetoacidotice recurente (CAD) în funcție de educația medicală și autocontrol (Micle și colab. 1993)

Numărul *comelor hipoglicemice* a scăzut de la 3 (12%) în 1982, la 2 (7,4%) în 1984 și una (3,7%) în 1985. Absența lor este semnalată până în urmă cu trei ani, când același copil, care prezintă anual 4-5 come cetoacedotice, are și una-două come hipoglicemice (de menționat că este o fetiță cu probleme sociale deosebite, internată în spital de 4 ani și neșcolarizată) (Fig. 14.4.)

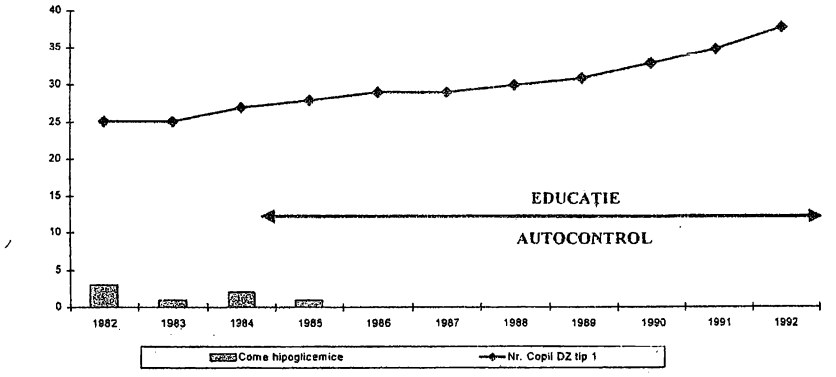


Fig. 14.4. Numărul comelor hipoglicemice în funcţie de educaţie şi autocontrol (Micle şi colab. 1993)

10. Eşecuri şi limite ale educaţiei

10.1. Falsificarea carnetului de tratament

Acest fenomen – comun şcolarilor şi adolescenţilor – se atenuează, progresiv, spre vârsta de 19 ani.

Înainte de a exista posibilitatea de determinare a hemoglobinei glicozilate, s-a apreciat că falsificarea carnetelor de tratament era în proporţie de 50% şi indica neacceptarea şi/sau necooperarea pacientului la tratament.

Echipa medicală, împreună cu familia copilului, au menirea de a limita, pe cât posibil, acest fenomen şi a decela motivele care-i determină pe copii "să trişeze", să falsifice rezultatele din carnet.

Pe de o parte, trebuie evaluată relaţia copilului cu familia sa şi locul pe care acesta îl ocupă în cadrul ei. Astfel, copilul, pentru "a-şi mulţumi" părinţii sau pentru a obţine unele facilităţi din partea acestora şi de a scăpa de discursuri moralizatoare, ascunde realitatea.

Excesele alimentare sunt trecute sub tăcere, pentru a nu fi admonestaţi. Nu în ultimul rând, falsificarea carnetului îl scuteşte pe copil de observaţiile făcute de medic cu ocazia controalelor periodice.

Copilul şi tânărul trebuie încurajaţi să prezinte corect situaţia în carnetul de tratament, fără teama de reproşuri din partea anturajului, transferându-li-se, progresiv, responsabilitatea tratamentului.

10.2. Dificultăţile de cooperare cu pacientul sunt determinate de:

- profilul psihologic modificat după debutul DZ;
- relaţiile familiale tensionate (preexistente şi/sau exacerbate de DZ);
- neacceptarea bolii şi a rigorilor tratamentului;
- mediul social precar ce nu înţelege importanţa tratamentului corect al DZ (copil neglijat, abuzat, abandonat).

În aceste condiţii, copilul caută să atragă atenţia asupra sa prin injectarea unor doze inadecvate de insulină concomitent cu nerespectarea alimentaţiei, ceea ce

determină multiple internări în spital în come cetoacidotice şi/sau hipoglicemice. De cele mai multe ori, copilul găseşte aici "mediul familial" de siguranţă şi confort pe care şi-l doreşte la domiciliu.Astfel, căminele-spital sunt recomandate ca soluţie salvatoare în educaţia, tratamentul,confortul psihic, şcolarizarea copilului cu DZ şi cu probleme sociale majore.

Rezumat:

Educaţia medicală

- este parte integrantă a programului terapeutic al DZ;
- are ca scop:
  - obţinerea/ameliorarea echilibrului metabolic;
  - preluarea progresivă a responsabilităţilor terapeutice ce către copil (autonomia decizională);
  - integrare optimă psihosocială,
  - reducerea complicaţiilor acute şi cronice;
  - redarea bucuriei de a trăi;
- este efectuată de o echipă medicală alcătuită din:
  - medic pediatru diabetolog;
  - asistenta medicală, educatoare;
  - asistenta dieteticiană;
  - psiholog;
- se adresează copilului şi familiei sale;
- se efectuează individual sau în grup;
- începe odată cu prima internare (la debutul DZ);
- continuă individual la controalele periodice (ambulatoriu) sau în grup (la internările programate sau ocazionate de dezechilibre metabolice);
- se completează în taberele medicale prin lecţii teoretice şi aplicaţii practice (pe grupe de vârstă);
- este:
  - adaptată capacităţilor cognitive ale copilului în funcţie de vârstă;
  - structurată pe teme;
  - dinamică, adaptată evoluţiei cunoştinţelor pacientului;
- se efectuează prin metode:
  - verbale (discuţii cu pacientul şi familia);
  - vizuale sugestive (cărţi, reviste, broşuri);
  - audio-vizuale (diapozitive, filme de educaţie medicală);
- se evaluează şi se completează periodic.

Bibliografie

***DCCT, The effect of intensive treatment of diabetes on the developement and progression of long-term complications in insulin dependent Diabetes Mellitus, N.Engl.J Med 1993, 329; 977-986.

Cahane M. –Les vacances de l'AJD , Bulletin AJD,1991, 1: 17-30.

De Ellis –Towards evidence-based practice: the role of the dietetician in the management of diabetes,Practical Diabetes Int 1999,16, 5:141-144.

Dorchy H, Ernoul C. – Les colonies de vacances pour les enfants et adolescents diabetiques, Diabete et Metabolisme, 1990, 16: 513-521

Dunn S.M., Turtle J.R. – Diabetes Education : Prescribing information-. Alberti K.G.M.M and.Krall L.P (editors) ,The Diabetes Annual/6 ,1991, Elsevier Science Publishers B.V. 185-199.

Kyne-Grzebalski D.- Education, education and more education!,Practical Diabetes Int. 1999,16,5:149-151

Metroz-Dayer, Roulet E.- Valeur educative des camps d'enfants diabetiques – Schweiz.Med.Wschr.1990, 120: 66-71

Micle Ioana – L'education medicale de l'enfant diabetique en Roumanie – Bulletin AJD, 1992,38,3:10-13.

Micle Ioana, Sabau I., Nedici Monica –Educaţia copilului diabetic – mijloace şi rezultate, Jurnalul Român de Diabetologie, 1993, an II,vol.2 nr.5-6: 43-45.

Micle Ioana, Sabău I., Mărăzan Monica – Strategii posibile pentru îmbunătăţirea tratamentului diabetului zaharat la copil prin Implementarea declaraţiei de la Kos,Pediatria, 1995,XLIV,nr.4:131-134.

Micle Ioana, Sabău I., Nedici Monica – Educaţia diabetologică- factor terapeutic în pediatrie ,Pediatria,1993,VOL XLII, NR.2, 73-77.

Micle Ioana, Sabău I., Nedici Monica, Dabelea Dana –Utilitatea taberei de vară pentru copiii diabeticiîn tratamentul DID, Pediatria,1993, XLII,4: 69-77

Micle Ioana,Sabău I., Velea P.i.,Drugărin doina, Nedici Monica , Cutaş Corina – Contribuţia autocontreolului glicemic la domiciliu, la îmbunătăţirea echilibrului glicemic la copiii cu diabet zaharat insulinodependent, Jurnalul Român de Diabetologie, 1993,vol.2,nr.1-2,12-15

Micle Ioana, Nedici Monica, Educaţia copilului diabetic în România,1992,IDF supll,37,3,38

Saez-De Ibarra L., Gallego F.- Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention,Practical Diabetes Int 1998, 15,1:9-11.

CAPITOLUL XV

EFORTUL FIZIC LA COPILUL ŞI ADOLESCENTUL CU DIABET ZAHARAT TIP 1

MARIA-MIHAELA MIHU

1. Introducere

Insulinoterapia, dieta şi exerciţiul fizic constituie triada clasică – « troica » tratamentului DZ tip 1 la copil (Fig. 8.1.)

La copilul cu DZ bine echilibrat efectele activităţii fizice sunt benefice nu numai asupra metabolismului glucidic (amcliorează *controlul glicemic*), ci şi asupra organismului în general (*somatic* – asigură o dezvoltare musculară armonioasă şi *psihic),* asigură starea de bine, satisfacţia şi interrelaţiile sociale.

Activitatea fizică este o indicaţie majoră pentru îmbunătăţirea controlului glicemic la pacientul diabetic, bineînţeles cu anumite precauţii legate de :

- vârstă : activitatea fizică la copil este adesea *întâmplătoare, neregulată, neplanificată, intensă, de durată variabilă,* care ridică o problemă serioasă la vârsta acestuia prin riscul apariţiei frecvente a *hipoglicemiei.* Aceasta îi determină pe părinţi să nu cultive sau chiar să interzică exerciţiul fizic.
- gradul echilibrului metabolic (dacă există *dezechilibru metabolic şi efortul este intens*, riscul *hiperglicemiilor* şi chiar *cetoacidozelor* uşoare sau moderate este mai mare şi persistă mai multe ore după încetarea activităţii fizice).

Acestea impun necesitatea unei bune cunoaşteri a implicaţiilor exerciţiilor fizice la copilul cu diabet în diferite contexte.

Copilul şi familia trebuiesc riguros instruite şi lămurite asupra riscurilor (hipo sau hiperglicemiilor) induse de efort şi / sau beneficiilor sale. Întreaga echipă medicală trebuie să explice şi să ofere indicaţiile practice necesare, încât familia să le poată aplica în diferite situaţii mai mult sau mai puţin previzibile.

În cursul exerciţiului fizic, indiferent de natura lui, atât la copilul non-diabetic cât şi la cel cu diabet, se declanşează o serie de reacţii adaptative neurohormonale, biochimice şi metabolice care tind să furnizeze substratul energetic necesar contracţiei musculare, să refacă acest substrat ca să obţină homeostazia organismului. Aceste reacţii deosebit de complexe au anumite particularităţi la copilul cu diabet.

Alegerea activităţii fizice pentru copiii şi adolescenţii cu diabet necesită înţelegerea :

- metabolismului energetic şi de adaptare la copilul normal,
- adaptările metabolice în cursul exerciţiului fizic la copilul cu diabet,

- recomandările practice legate de insulinoterapie şi alimentaţie.

2. Metabolismul energetic şi adaptarea la efort la copilul normal.

2.1. Mobilizarea substraturilor energetice

Singura sursă de energie necesară contracţiei musculare este *adenozinotrifosfat (ATP)* care este hidrolizat în ADP şi fosfat organic. Rezervele intramusculare de ATP fiind foarte limitate (5 – 6 mMol / kg masă musculară), fibrele utilizează o rezervă imediat disponibilă *fosfocreatina* (15 – 20 mMol / kg masă musculară).

Alte rezerve energetice disponibile la nivel muscular sunt : glicogenul, trigliceridele şi aminoacizii.

În repaus, concentraţia glicogenului muscular este mai redusă pe unitatea de greutate la copil (70 mMol / kg masa musculara), faţă de adult (120 mMol / kg masa musculară). Această concentraţie creşte progresiv de la vârsta prepubertară până la vârsta adultă.

Rezervele de ATP şi fosfocreatină sunt utilizate pentru exerciţiile de forţă sau de viteză cu durată foarte scurtă (câteva secunde).

Când durata exerciţiului fizic intens depăşeste 5 – 6 secunde, principala sursă de energie provine din hidroliza glicogenului intramuscular, cu eliberare de piruvat care oxidat la nivel mitocondrial resintetizează ATP – ul.

Menţinerea unei activităţi intense pentru câteva minute va provoca hidroliza acută a moleculei de glicogen, dar în această situaţie piruvatul produs în exces va fi convertit în lactat, care va fi recuperat la nivel hepatic pentru a fi reconvertit în glucoză ; este ciclul glucoză – acid lactic, important pentru obţinerea hemostaziei glicemice.

În cursul exerciţiului fizic, o parte importantă din acidul lactic este oxidat mitocondrial. Un efort intens va induce la nivel muscular, apoi vascular o acidoză lactică.

Capacitatea muşchiului de a suporta concentraţii crescute de acid lactic este un factor important al performanţei fizice. La copil capacitatea de degradare a glicogenului pe cale anaerobă este limitată la nivel muscular, de unde rezultă prudenţă în practicarea sportului de performanţă.

Creşterea utilizării glucozei de către muşchi este compensată de o producţie proporţională de glucoză la nivel hepatic : glicogenoliză apoi gluconeogeneză în cursul exerciţiului fizic prelungit , menţinând astfel glicemia în limite normale. Glucoza domină ca sursă de energie în primele ore de la debutul exerciţiului fizic având un maxim la 1 – 2 ore.

Paralel cu utilizarea glucidelor, muşchiul apelează şi la rezervele lipidice din ţesutul adipos trigliceridele sunt hidrolizate în glicerol şi acizi graşi. AGL rezultaţi din lipoliză urmează calea β-oxidării mitocondriale furnizând procesului contractil un aport de ATP de 3 ori mai mare decât cel provenit din catabolizarea glicogenului. Astfel sunt menţinute rezervele mici de ATP intramuscular.

În fine, un ultim substrat energetic şi cel mai preţios pentru organism este reprezentat de aminoacizii musculari şi hepatici care urmează calea oxidativă

aerobă în ciclul Krebs.

Contribuţia relativă a diferitelor substanţe energetice este modulată de 4 factori principali :

- regimul alimentar care precede efortul ; sărac în glucide, el favorizează oxidarea AGL;
- intensitatea efortului care orientează spre oxidarea glicogenului şi a glucozei;
- durata exerciţiului fizic; după 2 h AGL sunt principala sursă de energie, chiar dacă intensitatea efortului este moderată;
- antrenamentul fizic care conduce la oxidarea preferenţială a AGL.

De remarcat că la copilul sănătos utilizarea primului substrat energetic (ATP şi fosfocreatina) se face la fel de prompt ca şi la adult.

În schimb, degradarea glucozei şi glicogenului mai des în efortul « anaerob », este mai limitată decât la adult (cu atât mai mult cu cât vârsta este mai mică). De aceea chiar la copiii sănătoşi, sporturile « de rezistenţă », cu eforturile intense, maximale sunt contraindicate. Pe de altă parte, în pofida tuturor reacţiilor adaptative şi a efortului organismului de a menţine homeostazia, glicemia are o oarecare tendinţă la scădere atât la copil cât şi la adult (mai ales în primele 2 ore). De aceea chiar şi la copiii sănătoşi este indicată o suplimentare a aportului glucidic cu 2 –3 ore înaintea efortului, cu atât mai mult cu cât este vorba de un efort maximal.

2.2. Reglarea hormonală implicată în exerciţiul fizic

Exerciţiul muscular produce metaboliţi care stimulează sistemul simpatico – suprarenalian , provocând o inhibiţie adrenergică rapidă asupra secreţiei de insulină-glucagon şi o eliberare de noradrenalină (mai ales la nivelul medulosuprarenalei).

Acest fenomen creşte glicogenoliza hepatică şi lipoliza la nivelul ţesutului adipos, explicând modificările progresive în utilizarea substraturilor, începând cu glicogenul muscular şi hepatic şi continuând apoi cu acizii graşi de la nivel muscular şi ţesut adipos.

Glucagonemia nu creşte decât ca răspuns la un exerciţiu prelungit, ca efect al scăderii glicemiei. Cortizolul si GH au importanţă în exerciţiile de scurtă durată, dacă acestea se prelungesc accelerează lipoliza şi neoglucogeneza.

2.3. Rolul permisiv al insulinei

Diverse ipoteze au fost emise pentru a explica hipercaptarea glucidică musculară în timp ce insulinemia scade :

- creşterea fluxului sanguin şi mărirea patului vascular a suprafeţei de acţiune oferită insulinei ;
- activitatea factorilor de creştere IGF – 1 (somatomedina C) ;
- rolul kininelor şi prostaglandinelor ;
- modificarea afinităţii şi numărului receptorilor insulinici. Exerciţiul pare să crească concentraţia şi /sau activitatea transportului proteic al glucozei.

Totodată, insulina în concentraţii mici este indispensabilă pentru a permite pătrunderea glucozei în celulele musculare. În cursul efortului fizic insulinemia scade în timp ce captarea musculară a glucozei creşte prin diverse mecanisme

datorită legării insulinei de receptori ; insulina joacă un rol permisiv.

O atenţie deosebită s-a acordat activităţii insulinei la nivel de receptor. Aceasta depinde de numărul şi afinitatea receptorilor de insulină.

S-au dovedit următoarele : cu cât concentraţia insulinei în sânge este mai mare, cu atât scade numărul şi afinitatea receptorilor celulelor musculare ; ocuparea receptorilor de către insulină scade afinitatea receptorilor rămaşi liberi, inducând o rezistenţă relativă a acestora la insulină.

În schimb, o creştere a sensibilităţii receptorilor se constată în cazul scăderii concentraţiei de hormon. Atât la copiii normali cât mai ales la cei cu diabet, sensibilitatea la insulină poate diminua cu peste 50 % la pubertate , aceasta determinând creşterea nivelului GH. Datele din literatură sunt incomplete, mai ales în ceea ce privesc studiile efectuate la copii. Oricum, *legarea insulinei de receptori persistă mai multe ore după efortul fizic, favorizând refacerea rezervelor de glicogen.*

3. Adaptările metabolice în cursul exerciţiului fizic la copilul cu diabet zaharat tip 1

3.1. Mobilizarea substraturilor energetice

Utilizarea secvenţială a substraturilor energetice este reglată de aceleaşi tipuri de "legi" la copilul normal şi la cel cu diabet , cu insulinoterapie. Chiar dacă producţia de glucoză este cantitativ similară la populaţia cu diabet şi non-diabetică, se pare că gluconeogeneza este de 3 ori mai importantă la populaţia cu DZ. Datorită unei activităţi reduse a piruvat-dehidrogenazei mitocondriale la pacienţii cu diabet, un procentaj mai mic de glucoză, captat de muşchi, în timpul exerciţiului fizic este oxidat. Capacitatea oxidativă globală la copiii cu diabet este compensată printr-o utilizare crescută de acizi graşi.

Post cetonemia de efort, observată la o populaţie normală se regăseşte la cea cu diabet, deşi corpii cetonici nu constituie un aport energetic apreciabil în cursul exerciţiului fizic.

Copiii cu diabet utilizează mai mult metabolismul lipidic în cursul unui exerciţiu de lungă durată. Totuşi se poate afirma că participarea pacientului cu DZ la un program de activitate fizică, activează enzimele oxidative, crescând capacitatea la efort, ca şi nediabeticii.

3.2. Importanţa impregnării insulinice asupra captării periferice de glucoză

La copilul cu diabet, efectul benefic al efortului muscular asupra vitezei de preluare a glucozei sanguine depinde de impregnarea insulinică a subiectului, locul şi orarul administrării insulinei în raport cu tipul exerciţiului, intensitatea efortului, relaţia cu administrările de insulină şi orarul meselor.

Sportul poate fi recomandat copiilor şi adolescenţilor cu diabet cu condiţia ca echilibrul lor metabolic să fie satisfăcător. În cazul pacientului cu diabet insulinizat optim, cu un control glicemic bun, are loc creşterea nivelului insulinei plasmatice libere prin accelerarea mobilizării de la locul injecţiei (în funcţie de natura şi de

intensitatea efortului), aceasta accentuând tendinţa spre normo sau hipoglicemie, ca urmare a reducerii producţici hepatice de glucoză (Fig. 15.1.).

Activitatea musculară nu înlocuieşte insulina.

Dacă insulinemia este optimală, efectul benefic al efortului muscular asupra captării glucozei persistă după oprirea exerciţiului şi refacerea rezervelor de glicogen, ceea ce explică hipoglicemia manifestată după sport. Când insulinoterapia este adecvată, riscul hipoglicemiei în cursul exerciţiului este, în mod principal, legat de persistenţa insulinemiei datorită creşterii insulinei circulante eliberate din depozitele subcutanate.

Blocajul producţiei de glucoză la nivel hepatic este responsabil de o eventuală hipoglicemie. Risc de hipoglicemie există la pacienţii care au un răspuns slab la glucagon şi adrenalină, când glicemia este scăzută. Absenţa răspunsului la adrenalină împiedică aceşti pacienţi de a recunoaşte precoce hipoglicemia.

La copilul cu diabet cu insulinizare deficitară, cu control glicemic nesatisfăcător, efortul fizic accentuează hiperglicemia şi cetoza (când există), fiindcă în acest caz nu creşte preluarea periferică a glucozei, iar producţia sa hepatică sporeşte datorită subinsulinizării.

În plus, lipoliza este accelerată, cu hiperproducţie de AGL şi corpi cetonici, substrate energetice competitive pentru glucoză la nivelul muşchiului.

Pentru aceste motive, exerciţiul fizic este contraindicat copiilor şi adolescenţilor aflaţi în dezechilibru glicemic marcat (glicemie > 300 mg / dl), cu sau fără cetoză.

Tabelul 15.1. Consecinţele şi riscurile metabolice la copilul şi adolescentul cu diabet în funcţie de corectitudinea tratamentului insulinic în cursul exerciţiului fizic.

	Insulinizare corectă	Subinsulinizare
Captarea glucozei sangvine	↑	↓
Utilizarea glucozei ca sursă de energie	↑	↓
Neoglucogeneză hepatică	↓	↑
Lipoliză	↓	↑
Risc metabolic	Hipoglicemie în timpul şi după exerciţiul fizic	Hiperglicemie ± cetoză

3.1. Antrenamentul fizic

Exerciţiul fizic creşte sensibilitatea la insulină. Acest efect este direct legat de masa musculară, invers proporţional cu ţesutul adipos.

Antrenamentul modifică capacitatea oxidativă a muşchilor şi capacitatea adaptativă hormonală şi metabolică la exerciţiu.

Creşterea lactatului, glucagonului, a catecolaminelor, care se produc în cursul exerciţiului intens este atenuată de antrenament. Acizii graşi sunt oxidaţi de preferinţă cu economisirea glicogenului hepatic şi muscular.

Exercițiul fizic regulat poate crește nivelul HDL – colesterol.

Antrenamentul fizic induce la adolescenți și adultul normal, o reducere a proteinuriei post exercițiu, în raport cu subiecții sedentari când efortul rămâne submaximal.

Acest fenomen se produce și la copilul cu diabet. La acesta o insulinoterapie adecvată este indispensabilă pentru ca exercițiul fizic să fie benefic pentru asimilarea glucozei și pentru ca el să poată atinge aceeași performanță sportivă ca un copil nondiabetic.

Rolul favorabil al antrenamentului fizic regulat asupra controlului metabolic, determinat prin scăderea Hb glicozilate este controversat în literatura pediatrică. Totuși, capacitatea fizică a copiilor cu diabet antrenați se ameliorează net, ceea ce nu este fără importanță. Antrenamentul fizic induce efecte favorabile asupra întregului organism (crește capacitatea de efort, debitul cardiac și masa musculară, scade tensiunea arterială) și asupra profilului lipidic (scade colesterolul total, trigliceridele și crește HDL –ul în prezența unui efort intens).

Adolescenții cu diabet care intenționează să obțină performanțe sportive asemănătoare celor non diabetici, trebuie să obțină un grad optim de control metabolic.

4. Atitudinea practică

De la vârsta de 11 – 12 ani, copilul este capabil să înțeleagă mecanismele fundamentale care reglează echilibrul glicemic ținând cont de alimentație, insulină și sport. Explicarea rolului glucozei și insulinei în efort se face în mod simplu cu ajutorul Fig. 16.1. care evidențiază rolurile glicogenului muscular, hepatic precum și al insulinei în timpul și după efort.

Trebuie explicat tânărului cu diabet că în comparație cu cel nondiabetic la care insulina scade în mod fiziologic în cursul unui exercițiu muscular, la copilul cu diabet efectele exercițiului fizic pot fi benefice sau nocive în funcție de cantitatea de insulină exogenă administrată.

În caz de *supradozare insulinică* sau eliberare rapidă a insulinei injectate aproape de o grupă musculară activă, hiperinsulinemia blochează producția de glucoză la nivel hepatic și acizi grași de către țesutul adipos, crescând captarea musculară a glucozei. Consecința o reprezintă apariția hipoglicemiei în cursul efortului sau în perioada de recuperare. Manifestările hipoglicemice severe se pot produce și la câteva ore după terminarea activității sportive.

Subdozajul insulinic conduce la creșterea concentrației glucozei în sânge, prin stimularea producției hepatice și scăderea utilizării periferice. Eliberarea de hormoni lipolitici crește mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos și în consecință sinteza de corpi cetonici.

În mod egal, tânărul cu diabet trebuie să cunoască faptul că performanțele sale sportive sunt legate de gradul controlului metabolic ; cu cât valoarea HbAic este mai mare cu atât mai mici sunt performanțele sale sportive.

Bine echilibrat metabolic, un copil sau un adolescent cu diabet poate realiza același efort muscular ca un copil non diabetic , dar ținând cont de un număr de

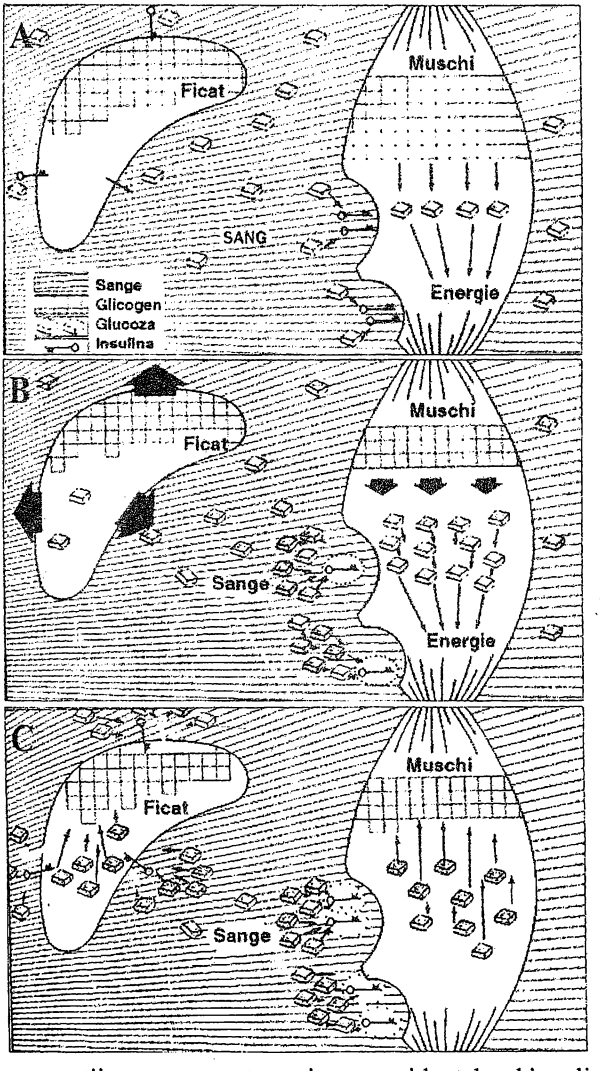


Fig. 15.1. Model de planşă ce permite explicarea fiziologiei exerciţiului fizic, adolescenţilor cu diabet, în cadrul educaţiei medicale (după Dorchy).

A. <u>În repaus</u>

Muşchiul şi ficatul conţin mult glicogen şi este consumată puţină glucoză; insulina este "cheia" ce deschide "uşa" celulei musculare şi hepatice pentru glucoză.

B. <u>În timpul exerciţiului fizic</u>

Glicogenul din muşchi este transformat în glucoză; glicogenul din ficat, transformat în glucoză, ajunge în circulaţia sanguină şi apoi la nivel muscular. Muşchiul consumă multă glucoză.

C. <u>După exerciţiul fizic</u>

Ficatul şi muşchiul captează multă glucoză din sânge pentru a-şi reface rezervele de glicogen. Aceasta poate dura mai multe ore după terminarea exerciţiului fizic.

precauţii necesare pentru evitarea accidentelor hipoglicemice.

Aceste precauţii sunt legate de alimentaţie şi insulină.

4.1. Alimentaţia

În cazul unui efort fizic moderat, în orele care preced efortul se recomandă utilizarea de glucide complexe (cu absorbţie lentă) pentru saturarea rezervelor musculare şi hepatice de glicogen

Dacă activitatea fizică este prelungită se vor recomanda glucide simple (băuturi dulci sau consumul de glucide ciocolată, pulpă de fructe), înainte, în cursul şi la

câteva ore după terminarea acestuia.

În caz de efort neprevăzut se impune consumul unui surplus glucidic înainte, în cursul şi după acţiunea fizică (funcţie de nivelul glicemic). Ingestia de alimente trebuie să asigure un consum de glucide suplimentar pentru evitarea hipoglicemiei şi pentru asigurarea unui nivel glicemic bun şi după terminarea exerciţiului.

4.2. Insulina

Insulina trebuie injectată la distanţă de un grup muscular solicitat în cursul exerciţiului. Astfel, un ciclist nu va injecta insulină în coapse, iar un schior nu va alege abdomenul. Deşi resorbţia insulinei de la locul injecţiei variază de la un individ la altul, în general ea este mai rapidă la nivelul abdomenului şi mai lentă în coapse sau braţe. Trebuie să se ţină seama şi de alţi factori care pot influenţa absorbţia insulinei şi anume profunzimea injecţiei, obezitatea, temperatura locală şi a mediului, etc.

Adaptarea dozei de insulină este strict individualizată în funcţie de efort şi este optimală numai după evaluarea experienţelor precedente. Diminuarea dozei de insulină va fi dependentă de *intensitatea şi durata efortului,* la care se adaugă *antrenamentul şi alimentaţia.* Ea poate scădea cu 10 % în cazul natatiei şi până la 50 % (schi intensiv) din doza injectată uzual. Ajustarea dozei de insulină trebuie să ţină cont de schema de insulinoterapie utilizată şi de momentul când se produce efortul.

În cazul unei insulinoterapii în 2 injecţii zilnice (amestec de I.R. şi I.I.) tânărul cu diabet va reduce :

- doza de I.R. de la prima injecţie dacă exerciţiul se practică dimineaţa.
- doza de I.I. de la prima injecţie, dacă sportul este programat după-amiaza.
- doza de I.R. şi uneori I.I. de la a doua injecţie, când sportul se practică seara.

În cazul unei insulinoterapii intensive BPT, trebuie acţionat asupra I.R. corespunzătoare perioadei de efort şi uneori insulinei bazale (intermediare) dacă efortul se prelungeşte câteva ore.

Pentru pacienţii care utilizează pompa de insulină, în cazul unui exerciţiu în perioada postprandială, injectarea continuă a insulinei se face la nivel bazal. Dacă exerciţiul este prelungit, debitul bazal al insulinei trebuie redus cu 30 – 50 %.

RECOMANDARI PRACTICE PENTRU UN EXERCIŢIU

- Obţinerea unui grad bun (optim) de control metabolic, fără hiperglicemie (> 300 mg %)
- Eventual măsurarea glicemiei înainte de efort.
- Să aibă întotdeauna zahăr asupra sa.
- Creşterea progresivă a intensităţii şi duratei efortului muscular.
- În orele care preced efortul, mănâncă glucide cu absorbţie lentă pentru saturarea rezervelor musculare şi hepatice de glicogen.
- În caz de efort neprevăzut se va consuma în plus glucoză imediat înainte, în timpul şi după sport.
- În caz de efort previzibil se diminuă doza de insulină înainte sau după un efort important. Diminuarea dozei cu 10– 50 % în funcţie de intensitatea

exerciţiului.
- Nu se injectează insulina în regiunea musculară ce va fi supusă unei activităţi importante.
- Se vor evita exerciţiile fizice în momentul vârfului de acţiune a insulinei.
- Dacă activitatea fizică este prelungită se va bea apă cu glucoză (băuturi dulci) sau se vor mânca dulciuri înainte, în timpul (30 –40 minute) şi după efort.
- Controlul glicemiei înaintea culcării care urmează unui exerciţiu fizic este important pentru a evita hipoglicemia nocturnă.
- Se vor evalua rezultatele adaptării insulinice şi alimentaţiei după efort.
- Personalul de însoţire va fi informat despre tratamentul unei hipoglicemii severe cu glucagon.

4.3. Tipul activităţii fizice

În principal, dacă dozele de insulină au fost adaptate, dacă locul injecţiei a fost corect ales şi precauţiile alimentare sunt realizate, nu există limite pentru posibilităţile sportive ale tinerilor cu diabet. Exemplul unor mari campioni sportivi diabetici este stimulant : tenismenii William Talbert şi Hamilton Richardson care au ajuns în timpul carierelor lor până la locul III mondial, tenismenul suedez Lennert Bergelin clasat pe locul 9 în lume în 1948, fotbalistul Gary Mabbuth, ciclistul Dominique Garole (turul ciclist al Frantei 1987). Pentru aceştia ca şi pentru majoritatea persoanelor cu DZ în mod cert boala nu a reprezentat un factor de scădere a performanţelor sportive.

Influenţa favorabilă a efortului fizic este cu atât mai importantă, cu cât este practicat regulat de mai multe ori pe săptămână.

Exerciţiile fizice se aleg după preferinţele copilului şi adolescentului, în cazul în care acesta doreşte să practice un sport se indică gimnastica, dansul, alergările, ciclismul, tenisul sau înotul (sub supravegherea unei persoane).

Sporturile mai dificile sunt cele care impun un efort violent de intensitate mare, de scurtă durată şi care suprasolicită adaptarea pacientului cu diabet. Când efortul fizic este progresiv şi întins pe parcursul a câtorva ore, adolescentul cu DZ îşi poate controla echilibrul glicemic.

Sunt câteva activităţi fizice « proscrise » care constituie un pericol pentru viaţa proprie, în eventualitatea unei hipoglicemii ce nu poate fi rapid corectată şi care sunt periculoase şi pentru tinerii nondiabetici (paraşutism, alpinism, scufundare submarină, cursa automobilistică, motociclism, deltaplan).

Copilul cu diabet nu trebuie scutit sistematic de la orele de educaţie fizică de la şcoală pentru a nu se simţi diferit sau frustrat în comparaţie cu ceilalţi colegi. Dacă, însă este dezechilibrat, el va fi scutit de sport doar până la obţinerea echilibrului glicemic.

Dacă au apărut complicaţii vasculare (ateroscleroza), cardiace (cardiomiopatii) şi nervoase (neuropatia diabetică) posibilităţile sportive se limitează. Freidman susţine că prezenţa unei disfuncţii miocardice subclinice , nu este rară între copiii cu diabet

de unde rezultă necesitatea unei evaluări complete (Rg cardio – pulmonară, ecografie cardiacă, probe de efort) la cei care vor să practice un sport competiţional. În caz de retinopatie diabetică, efortul fizic trebuie evitat deoarece creşterea presiunii sanguine poate precipita o hemoragie retiniană sau corp vitros.

Copilul cu diabet poate efectua plimbări lungi şi excursii, dar trebuie însoţit de părinţi sau de persoane care ştiu de existenţa bolii şi cum pot să-l ajute în anumite situaţii, cu materialele necesare tratamentului insulinic şi autocontrolului. Nu trebuiesc uitate alimentele pentru « urgenţe » ce conţin glucide cu absorbţie rapidă (dulciuri concentrate, cub de zahăr, sucuri concentrate).

O experienţă deosebită privitoare la influenţa activităţii fizice prelungite asupra copilului cu diabet o oferă taberele speciale cu profil sportiv organizate pentru aceşti copii. Ele includ antrenamentul fizic susţinut , câteva ore zilnic. După primele 3 – 4 zile de antrenament (progresiv) se produc modificări importante în dieta şi tratamentul insulinic al copiilor. Cu cât controlul metabolic a fost mai puţin satisfăcător acasă cu atât mai importante au fost ajustările dozelor de insulină pentru a putea evita în special hipoglicemiile. Bineînţeles că, aceste doze se reduc progresiv, cu monitorizarea atentă şi frecventă a glicemiilor, mai des în primele zile şi săptămâni de tabără pentru a evita hipoglicemiile severe. Ideal este ca aceste antrenamente să nu se desfăşoare doar cu ocazia acestor tabere de vară, ci ele să continue şi după începerea şcolii, chiar dacă nu la fel de intensiv. Sunt indicate exerciţiile zilnice sau cel puţin de trei ori pe săptămână de tip « aerobic », deci cu un efort submaximal dar prelungit. După o perioadă de încălzire de 5 –10 minute se ajunge la 35 – 45 minute sau mai mult, intensitatea optimă de efort fiind de 50 – 75 min., din capacitatea de efort maximă (după 4 ore), eventual cu pauze rare de 1 – 2 minute.

Antrenorii şi profesorii de sport trebuie să fie bine informaţi despre implicaţiile exerciţiilor fizice la copiii cu diabet, în special legate de hipoglicemie să ştie să administreze la nevoie glucagonul.

Rolul părinţilor în încurajarea activităţilor sportive ale copilului cu diabet este esenţial. În general, ei manifestă o teamă exagerată la hipoglicemie (teamă justificată parţial mai ales în cazul copiilor mici cu activităţi spontane şi neregulate). Creşte astfel încrederea copilului în părinţi, îmbunătăţind mult comunicarea problemelor mai delicate.

5. Caracteristicile exerciţiului fizic şi a atitudinilor practice în funcţie de vârsta copilului.

Activitatea fizică este întâmplătoare, neregulată, neplanificată, intensă şi de durată variabilă;

Atitudinea practică la situaţia de creştere a necesarului energetic în condiţiile unei insulinemii realizate deja prin injecţie anterioară exerciţiului fizic se face prin suplimentarea aportului de glucide cu absorbţie rapidă.

5.1. La copilul sub 10-12 ani.

Există riscul hipoglicemiei în timpul dar şi după terminarea activităţii fizice (chiar în timpul nopţii) prin refacerea rezervelor de glicogen muscular.

Activitatea fizică poate fi planificată.

Efectul benefic al exerciţiului fizic asupra echilibrului metabolic este evident când activitatea sportivă este regulată (cel puţin de 3 ori/săptămână), efortul este progresiv şi intens de-a lungul a câtorva ore. Impunerea unui program de activitate fizică poate fi receptată de unii pacienţi ca o nouă constrângere impusă de diabet. Nu toţi copiii şi adolescenţii cu sau fără diabet, agrează un program riguros, planificat de activitate fizică, în condiţiile unui program şcolar încărcat.

5.2. La copilul peste 10-12 ani şi adolescent.

Planificarea exerciţiului fizic permite adaptarea profilactică a dozei de insulină (reducerea insulinei care acţionează în timpul exerciţiului);

La reducerea dozei de insulină se poate asocia suplimentarea aportului glucidic în funcţie de intensitatea şi durata activităţii fizice.

Concluzii

Spre deosebire de adult, la copil activitatea fizică este întâmplătoare, neplanificată, de intensitate şi durată variabilă.

Exerciţiile fizice nu pot suplini nici dieta, nici insulina, dar pot fi un adjuvant foarte impotant în homeostazia glucidică, permiţând scăderea necesarului insulinic şi creşterea aportului caloric.

La copilul cu diabet o insulinoterapie adecvată este indispensabilă pentru ca exerciţiul fizic să fie benefic pentru asimilarea glucidelor şi pentru ca tânărul să poată atinge aceleaşi performanţe sportive ca şi cel non diabetic.

În cazul unui control metabolic insuficient sportul poate provoca hipoglicemie gravă după încetarea activităţii fizice (insulinizare excesivă) sau în mod contrar poate creşte glicemia şi cetogeneza (subinsulinizare).

Efortul fizic nu este recomandat niciodată înainte de micul dejun.

Riscurile hipo-şi hiperglicemiei pot fi înlăturate (prevenite sau corectate) printr-o bună instruire şi educaţie a pacientului, familiei şi anturajului.

Capacitatea fizică este corelată cu nivelul HbAic. Antrenamentul fizic produce o reducere a proteinuriei de efort la adolescenţii cu diabet, dar efectul său asupra gradului de control metabolic rămâne controversat.

Impunerea unei activităţi fizice planificate, regulate, repetate poate fi receptată ca o constrângere şi o îngrădire a libertăţii de acţiune şi decizie a tânărului cu diabet alături de injecţiile de insulină şi alimentaţie.

Folosit cu precauţie, exerciţiul de durată poate deveni acea piatră unghiulară foarte importantă pentru echilibrarea diabetului copilului şi prevenirea macroangiopatiei diabetice şi nu în ultimul rând confortul fizic, « starea de bine »,

optimismul, somnul odihnitor şi recreerea într-un mod plăcut sunt cele mai importante efecte ale antrenamentului fizic la copilul şi tânărul cu diabet bine controlat.

Recomandările practice cuprind :

- autocontrolul glicemic înainte, în cursul şi după exerciţiul fizic.
- ingestia de glucide înainte, în cursul şi după exerciţiul fizic.
- reducerea dozei de insulină care acţionează în cursul sau imediat după efort.
- evitarea injectării insulinei într-o zonă supusă efortului fizic.

Cele mai bune activităţi sportive sunt cele care necesită un efort progresiv şi intens de-a lungul câtorva ore.

Bibliografie

Brink S. J. – Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus, 1987, 11, 323 – 340.

Buogneres P, Job – Diabete insulinodependent chez l'enfant, Paris, 1990

Diabetes Care, vol 22, suplement 1, January 1999.

Dorchy H, Poortmans J – Sport and the diabetic child – Sports Med, 1989, 7, 248 – 262.

Dorchy H, Poortmans J – Sport et diabete de l'enfant et l'adolescent – Ann Pediatr. Paris – 1991, 38, nr.4, 217 – 262.

Micle Ioana, Sabău I., Mărăzan Monica, Pop Elena, Reflecţii asupra tratamentului diabetului zaharat al copilului şi adolescentului-actualităţi şi perspective, Acta diabetologica română, 1998, vol 24, nr.1-2, pg.144.

Serban V., Babes P. A. - Ghidul pacientului cu diabet zaharat, Ed. Marineasa, 1999, 185 – 193.

Serban V., Brink S. J. – Diabetul Zaharat al Copilului si Adolescentului, 1996, 12, 131 – 138

Serban V., Velea I. - Diabetul zaharat insulinodependent al copilului şi adolescetului, Ed. Mirton, Timisoara, 1998, 158 – 165.

CAPITOLUL XVI

DISPENSARIZAREA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1

I. MANAGEMENTUL TERAPIEI ÎN AMBULATORIU

IOANA MICLE, MONICA MĂRĂZAN

După externarea din spital, pacientul cu diabet este preluat în evidenţa ambulatorie (policlinică). Aici întâlneşte (în mod ideal) aceleaşi persoane cu care a făcut cunoştinţă pe parcursul internării.

1. Obiectivele terapiei în ambulatoriu sunt:

- menţinerea euglicemiei;
- creşterea şi dezvoltarea normală;
- depistarea precoce a complicaţiilor;
- depistarea apariţiei unei patologii asociate;
- integrarea psiho-socială;
- completarea educaţiei.

2. Echipa medicală ce urmăreşte copilul în ambulatoriu este formată din:

- medic pediatru diabetolog;
- asistentă medicală (educatoare);
- asistentă dieteticiană;
- psiholog;
- asistentă socială (ideal).

În ambulatoriu, copilul trebuie supravegheat de acelaşi medic care l-a preluat şi tratat de la debut.

3. Ritmul consultaţiilor este variabil, în medie fiind de 12 şedinţe pe an.

În perioada imediat următoare debutului, după externare, copiii se prezintă la consultaţie săptămânal sau bisăptămânal în funcţie de:

- distanţa geografică faţă de medic;
- vârsta copilului;
- nivelul educaţional.

Se discută carnetul de tratament şi atitudinile luate la domiciliu.

După o lună de control săptămânal (variabil), întâlnirea pacientului cu unul din membrii echipei medicale se face bilunar sau lunar, timp de 1-2 luni.

În această perioadă este importantă educaţia cu precizarea noţiunilor despre boală, verificarea şi completarea lor.

După 2-3 luni de la debut, când noţiunile de bază din cadrul educaţiei efectuate pe parcurs au relevat autonomia terapeutică, controalele periodice se efectuează lunar, în mod excepţional trimestrial.

Când intervin probleme de patologie intercurentă a copilului, adresabilitatea la medicul pediatru diabetolog este necesară şi obligatorie.

Subliniem avantajul tratamentului copilului şi adolescentului cu DZ în pediatrie, de către acelaşi medic pediatru, care cunoaşte particularităţile copilului în privinţa patologiei pediatrice generale şi a diabetologiei pediatrice.

4. Protocolul unei consultaţii

*4.1. **Anamneza*** consemnează evenimentele intervenite de la ultima întâlnire până la momentul actual (starea generală, numărul şi gravitatea episoadelor hipoglicemice).

Carnetul de tratament reprezintă *"actul de identitate"* al pacientului. Rubricile sale sunt discutate, interpretate şi în urma acestor analize se pot face recomandările terapeutice.

În cadrul consultaţiei se urmăreşte în carnetul de tratament:

- notarea corectă a analizelor urinare şi glicemice din cadrul autocontrolului;
- corelarea acestora cu ultima valoare a hemoglobinei glicozilate. Pot exista neconcordanţe determinate de: "trişarea" rezultatelor înscrise în carnet, tehnică incorectă de determinare a glicemiei, orarul inadecvat-nerelevant al determinărilor glicemice faţă de programul alimentar;
- notarea şi ajustarea corectă a dozelor zilnice de insulină în funcţie de autocontrol;
- numărul hipoglicemiilor (*ora* la care au survenit,, *simptomatologia, modalitatea de corectare* -cantitate glucide şi *cauza* hipoglicemiei);
- valorile profilului glicemic şi modificările terapeutice ce s-ar impune (dacă este cazul).

Alimentaţia reprezintă de asemenea, un subiect de discuţii pornind de la obişnuinţe alimentare, controlul caietului de alimentaţie şi corelarea acestora cu programul şcolar zilnic şi insulinoterapia.

*4.2. **Examenul clinic*** urmăreşte: parametrii somatometrici (talie, greutate) cunoscându-se faptul că tratamentul corect, adaptat conform autocontrolului cotidian, asigură o dezvoltare armonioasă.

Greutatea este un reper important în cadrul examenului clinic şi se notează pe nomogramă (vezi Anexe).

Scăderea ponderală (faţă de vizita anterioară) însoţită de glicozurie pozitivă persistentă, chiar cetonurie (în afecţiuni acute) şi hiperglicemie reflectă :

- un dezechilibru metabolic determinat de adaptarea incorectă a insulinoterapiei conform autocontrolului cotidian şi/sau doze fixe de insulină (în absenţa autocontrolului) precum şi de nerespectarea alimentaţiei;
- o afecţiune intercurentă cu evoluţie cronică;
- insulinorezistenţă (rară).

Scăderea ponderală - în condiţiile unui bun echilibru metabolic - poate fi voluntară (frecvent întâlnită la adolescentele cu DZ tip 1). Se remarcă o diminuare a dozelor de insulină concomitent cu reducerea aportului caloric.

Supraponderea (excesul ponderal) se regăseşte în condiţiile unei evoluţii a DZ tip 1 presărată cu frecvente hipoglicemii corectate prin aport glucidic, a unei alimentaţii hiperlipidice, precum şi o adaptare inadecvată a insulinoterapiei (necorelate cu efortul fizic).

Talia copiilor cu DZ tip 1, bine trataţi, nu se deosebeşte de cea a celorlalţi copii. Deficitul taliei se remarcă în condiţiile unui dezechilibru metabolic prelungit.

Locurile de injecţie ocupă un loc important în examenul clinic. Se reaminteşte păstrarea distanţei de 1,5-2cm între injecţii, pentru a preveni apariţia lipodistrofiilor.

Locul injecţiei este un factor de variabilitate al absorbţiei insulinei.

Dezvoltarea pubertară este importantă pentru că semnalează corectitudinea tratamentului. Copiii bine echilibraţi metabolic au o dezvoltare pubertară fiziologică (ne referim la apariţia caracterelor sexuale secundare şi la instalarea ciclului menstrual). Pentru fete, retardarea menarhei sau amenoreea secundară sunt indicatori ai unui dezechilibru metabolic.

Este importantă notarea menstrelor în carnetul de tratament, la rubrica "observaţii".

Modificările cutanate şi articulare: necrobioza lipoidică (NL) şi limitarea mişcărilor articulare (LMA) se verifică la fiecare consultaţie.

Acestea pot preceda DZ tip 1 sau pot fi un indicator precoce al instalării complicaţiilor cronice (în stadiul subclinic).

Guşa poate fi un indicator al asocierii DZ tip 1 cu altă patologie autoimună. Palparea glandei tiroide trebuie efectuată cu prilejul fiecărei examinări şi mai ales în perioada pubertară (guşa pubertară).

Tensiunea arterială se măsoară trimestrial (la puberi) în cadrul examenului clinic obişnuit.

4.3. Examinările paraclinice

Biologic se notează investigaţiile efectuate şi se programează bilanţul ulterior:

- hemoglobina glicozilată se determină trimestrial;
- bilanţul lipidic (colesterol total, TG, HDLc, LDLc) semestrial.

Trimestrial sau oricând situaţia o impune se efectuează un set de investigaţii uzuale (hemoleucogramă, examen de urină) şi/sau cele care sunt necesare diagnosticării unei patologii supraadăugate.

Screening-ul complicaţiilor cronice urmează protocolul conform tabelului 16.1.

4.4. Discutarea terapiei

Terapeutic se notează şi se discută:

- alimentaţia (se adaptează programului şcolar şi protocolului de insulinoterapie);
- Insulinoterapia:
  - oportunitatea modificării schemei terapeutice dacă este cazul, în funcţie de stadiul evolutiv al DZ tip 1, a programului şcolar al copilului;
  - se calculează:
    - ♦ doza de insulină/kg;
    - ♦ raportul dintre IR şi I.I. (exprimat în procente);
    - ♦ modificările necesare sau impuse în terapia insulinică.

Autocontrolul la domiciliu în funcţie de modalitate (urinar, glicemie; urinar şi glicemie), ritm, ajustare sau nu a dozelor de insulină (persoana sau persoanele care realizează adaptarea) (Tabelul 16.2.).

Tabelul 16.1. Screening-ul complicaţiilor cronice ale DZ tip 1

Complicaţia	Plan explorare	Ritm
Nefropatia diabetică incipientă (NDI)	Microalbuminurie Micral-Test dozare (RIA, nefelometrie) Proteinurie Creatinină urinară A/C urinară Clearance creatinină (FG)	 anual anual, ≥ 12 ani sau durată DZ tip 1 peste 5 ani anual , durată DZ tip 1 ≥ 5 ani anual anual anual
Retinopatia diabetică (RD)	Oftalmoscopie directă Fotografii retiniene Angiografia cu fluoresceină	anual , durată DZ tip 1 ≥ 5 ani sau semestrial, la recomandarea medicului oftalmolog anual, durată DZ tip 1 ≥ 5 ani anual, durată DZ tip 1 ≥ 5 ani sau semestrial, la recomandarea medicului oftalmolog
Neuropatia diabetică (NED)	*Sistem somatosenzitiv* VCN motorie/senzitivă prag sensibilitate termică prag sensibilitate percepţie vibratorie *Sistem vegetativ* bradicardizare în inspir profund hipotensiune ortostatică determinarea timpului de golire gastrică.	 anual anual anual anual anual anual anual

Tabelul 16.2. Planul de dispensarizare – fişă anuală

Parametru	Trim.I	Trim.II	Trim.III	Trim.IV
Nr. crt.				
Nr. fişă				
Data				
Nume, prenume				
Sex				
Vârstă				
Talia (cm) Deficit statural (%)	*	*	*	*
Greutate (kg) Exces ponderal (%) IMC (kg/mp)	*	*	*	*
Pubertate Stadii Tanner	*	*	*	*
Lipodistrofie Braţe Coapse Fese Abdomen	*	*	*	*
Guşă (stadii)	*	*	*	*
LMA (grade)	*	*	*	*
Necrobioză lipoidică (NL)	*	*	*	*
Hepatomegalie 0-2 cm 2-4 cm 4-6 cm peste 6 cm	*	*	*	*
TA (mmHg) Min Max	*	*	*	*
ROT	*		*	
HBA1c (%)	*	*	*	*
Colesterol total HDLc LDLc TG	*		*	
Uree Creatinină Acid uric	*		*	
TSH T4 Ac antitiroidieni	*			

Screening-ul complicațiilor cronice:				
Examen urină Albuminurie Micral Proteinurie Creatininurie A/C urinar Cl creatinină	* * * * *		*	
EKG static Probă efort	*			
TA minim(mmHg) Clino Orto	*	*	*	*
TA maxim(mmHg) Clino Orto	*	*	*	*
Sensibilitate cutanată Tactilă Termică Dureroasă	*	*	*	*
VCN senzitivo-motorie	*			
Examen oftalmologic FO Angiografie fluoresceină Interpretare-recomandări	* *		*	
ECHO Renal Tiroidian				
Alte explorări				
Tratament *Dieta* Calorii (NE) G%, L%, P% Număr mese *Educația* *Insulină :* -schemă tratament -număr injecții -tip de insulină, -doză pe kg -raport IR/I.I. -modificări tratament.	* *	*	* *	*

Autocontrol Modalitate -urinar -glicemic -urinar şi glicemic Ritm -zilnic -săptămânal -lunar -trimestrial -ocazional *Carnet de tratament*	*	*	*	*
Adaptare doză insulină Ritm -Zilnic -Săptămânal -Bilunar -Lunar -Trimestrial -Ocazional Persoane -Părinte -Părinte şi copil -Copil -Medic	*	*	*	*
Diagnostice asociate.				

4.5. Discutarea orientării profesionale

Subiectul este abordat cu adolescenţii în mod gradat cu prilejul fiecărei consultaţii ţinând sema de aptitudinile, preferinţele şcolare şi rigorile impuse de tratament.

4.6.Discuţia cu psihologul

Este indicată la fiecare consultaţie, în special pentru cei aflaţi la debut cât şi pentru cei ajunşi la pubertate.

La finalul consultaţiei medicale se răspunde întrebărilor pacientului (în afara celor menţionate anterior) asigurându-i o deplină confidenţialitate se programează următoarea întâlnire şi se eliberează reţeta.

Rezumat:

Întâlnirea periodică cu echipa medicală în cadrul consultaţiilor ambulatorii are rolul de a menţine starea de sănătate a copilului şi de a consolida legăturile psihologice ale acestuia cu membrii ei.

Ritmul consultaţiilor este variabil , în medie de 12 şedinţe, anual. Consultaţiile sunt mai frecvente în perioada imediat următoare debutului diabetului (sătămânal, bilunar).

Protocolul unei consultații respectă planul obișnuit:

- *Anamneza* (stare generală, evenimente hipoglicemice-număr, gravitate; activitate fizică, performanțe școlare); controlul carnetului de tratament (corectitudinea completării rezultatelor analizelor, notarea și ajustarea corectă a dozelor de insulină, valorile profilului glicemic și corelarea lor cu valoarea cea mai recentă a Hb A1c, alimentația adaptată programului de insulinoterapie- TC, BPT).
- *Examenul clinic*: urmărește parametrii somatometrici (talie, greutate-completarea nomogramei); examinarea locurilor de injecție (păstrarea distanței de 1,5-2cm între injecții); dezvoltarea pubertară (aprecierea stadiilor Tanner); necrobioza lipoidică și limitarea mișcărilor articulare (indicatori ai complicațiilor cronice în stadiul precoce); prezența gușii (asocierea cu o altă boală autoimună sau gușă pubertară); măsurarea tensiunii arteriale.
- *Biologic*: se efectuează trimestrial Hb A1c și bilanțul lipidic (colesterol total, TG, HDLc, LDLc) semestrial; screening-ul complicațiilor cronice; alte investigații (dacă sunt impuse de patologia asociată, conform fișei anexe).
- *Terapeutic* se verifică *insulinoterapia* (schema terapeutică, doză/kg, raportul IR/I.I.), *alimentația* (NE, cantitatea de glucide, numărul meselor și repartiția glucidelor în funcție de insulinoterapie), *autocontrolul la domiciliu* (modalitate, ritm, ajustarea corectă a dozelor de insulină), *educația* (verificarea și completarea noțiunilor teoretice și practice).
- *Discuția cu psihologul* (imediat după debut, la pubertate sau oricând familia și copilul o consideră necesară).
- *Orientarea profesională* (precizarea profesiilor permise și interzise conform aptitudinilor adolescentului).
- *Programarea următoarei întâlniri.*
- *Eliberarea rețetei.*

Bibliografie

***Consensus guidelines for the management of Insulin-Dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence, 1995

Micle Ioana, Sabău I., Nedici Monica- Educația diabetologică, factor terapeutic în pediatrie,Pediatria,1993,XLII,2:73-77

Micle Ioana, Sabău I.,Mărăzan Monica, Pop Elena,Neațu Cornelia- Strategii posibile pentru îmbunătățirea tratamentului diabetului zaharat la copil și adolescent prin implementarea Declarației de la Kos, Pediatria,1995, XLIV,4:131-134.

II. PROTEINELE GLICOZILATE ÎN APRECIEREA CONTROLULUI METABOLIC

ELENA POP

Glucidele în organism au un rol energetic principal (1 g de glucid simplu sau complex eliberează 4 calorii), dar şi un rol fundamental în structura membranei celulare, prin legăturile realizate în principal de glucoză cu proteinele membranare.

Reacţia chimică dintre proteine şi glucide, este un proces (glicozilare) prezent atât la individul normal , dar mult mai crescut la cei cu hiperglicemie.

Această glicozilare proteică are loc cu consum de energie (glicozilarea enzimatică), sau fără consum de energie (glicozilare nonenzimatică) şi depinde de:

- concentraţia medie a glicemiilor pe durate de timp diferite;
- viaţa proteinelor circulante (albumina, hemoglobina) sau a proteinelor tisulare (colagenul, proteinele din cristalin, nervi, rinichi).

Glicozilarea enzimatică, se realizează prin legătura dintre un radical hidroxil fixat pe un aminoacid şi un alt radical hidroxil al unei molecule de zahăr cu eliberarea unei molecule de apă. Procesul de glicozilare enzimatică necesită energie şi un sistem enzimatic complex. Prin modificările structurale ireversibile pe care le produce (fragilizarea membranei capilare), glicozilarea enzimatică este responsabilă de apariţia complicaţiilor cronice (microangiopatia diabetică).

Glicozilarea nonenzimatică constă în realizarea unei legături chimice între structurile aldehidice sau cetonice ale unui glucid şi azotul terminal al unui aminoacid sau grupul α amino-terminal al unei molecule proteice sau ε de la lizină. Glicozilarea nonenzimatică poate interesa toate proteinele din organism, este un proces care nu necesită energie, reversibil într-o primă etapă când ia naştere o bază Schiff, urmată apoi de un rearanjament molecular descris de Amadori ca structură stabilă cetoaminată. Această ultimă etapă este un proces lent şi ireversibil (Fig. 16.1.).

Atunci când devine importantă, această glicozilare poate modifica activitatea unor proteine (apolipoproteine, receptori membranari, receptori insulinici).

În practică, măsurarea glicozilării albuminei plasmatice şi în special a hemoglobinei, serveşte ca marker al eficacităţii tratamentului insulinic al DZ tip 1.

1. Hemoglobina glicozilată

Un rol deosebit de important în aprecierea calităţii tratamentului DZ, îl are valoarea hemoglobinei glicozilate, care dă o imagine retrospectivă a glicemiilor din ultimele 2 – 3 luni.

La subiecţii normali, aproximativ 5% din HbA se leagă de molecule de zahăr, formând hemoglobina glicată. Această fracţiunea glicozilată a hemoglobinei este cunoscută ca glicohemoglobină A1 (GHbA1) sau glicohemoglobină totală. Astfel, hemoglobina totală este compusă dintr-o fracţiune neglicată HbA_0 şi o fracţiune glicată HbA_1. (Fig. 16.2.)

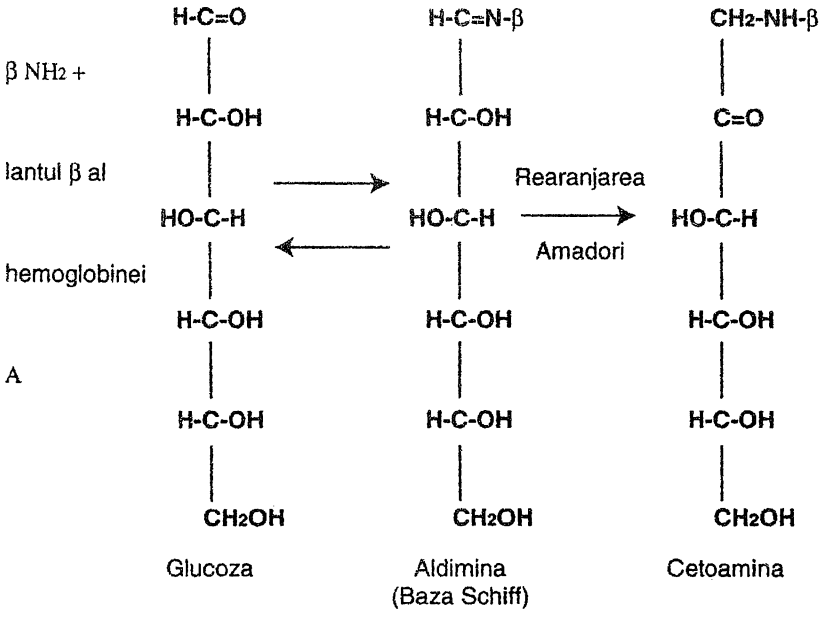


Fig. 16.1. Structura chimică a hemoglobinei glicozilate

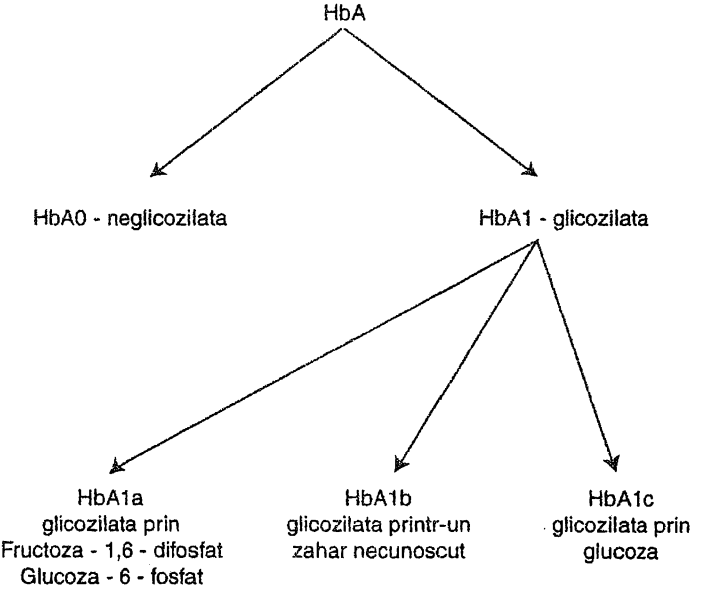


Fig. 16.2. Reprezentarea schematică a formelor hemoglobinei A

La rândul ei, HbA_1 este compusă din trei subfracţiuni (A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}), fiecare având afinităţi diferite de legare cu moleculele de zahăr şi care se află în următoarea relaţie:

$$\mathbf{HbA_{1a} + HbA_{1b} = 0,2\ Hb_{1c} + 1,18}$$

Subfracţiunea HbA_{1c} a hemoglobinei glicate, este cea mai importantă şi este considerată de majoritatea autorilor a avea o mai bună specificitate pentru controlul metabolismului glicemic, de aceea se preferă determinarea acesteia.

1.1 Metode de determinare

Există numeroase metode de determinare a $GHbA_1$ şi $GHbA_{1c}$, care diferă ca performanţă, interval de referinţă pentru persoanele sănătoase, posibile interferenţe, aspecte ce trebuie cunoscute de clinician.

Dintre aceste metode, în practică se folosesc următoarele:

- Cromatografia de afinitate pe coloană de baronate
  - este puţin costisitoare;
  - este rapidă şi simplu de realizat;
  - dă valori normale între 6 – 8%;
  - nu permite dozarea subfracţiunilor A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}, ci numai a fracţiunii A1 totale.
- Cromatografia pe răşini schimbătoare ioni
  - este metoda cea mai exactă;
  - este rapidă,
  - se efectuează prin micro-coloane sau prin HPLC (Hight Performance Liquid Chromatography);
  - este mai costisitoare;
  - dă valori normale în jur 5% pentru HbA_{1c}, şi 6 – 8% pentru HbA_1.
- Electroforeza
- Dozarea radioimunologică

1.2 Factori de eroare (care interferează) cu dozarea HbA_{1c}

- HbF, prezentă la nou-născuţi (mai ales la cei din mame diabetice) şi la bolnavii cu thalasemie, migrează în acelaşi timp cu HbA_{1c}, dând valori fals crescute ale acesteia;
- rezultatele dozării HbA_{1c}, pot fi fals crescute şi la alcoolici, în intoxicaţiile cu aspirină, în cazurile cu ser lactescent;
- toate procesele de hemoliză scad procentul HbA_{1c};
- anemiile de diferite etiologii, scad procentul de HbA_{1c};
- în insuficienţa renală, Hb se fixează de ionii cianaţi în funcţie de nivelul ureei, determinând creşteri false ale HbA_{1c}.

O metodă care elimină toate aceste erori, este dozarea radioimunologică.

1.3 Valori de referinţă

Valorile de referinţă sunt în funcţie de fracţiunea dozată (A1 sau A_{1c}), dar şi de metoda de determinare folosită, care diferă de la un laborator la altul. Din această cauză, se recomandă ca determinările în dinamică să fie făcute la acelaşi laborator, cu aceeaşi metodă, pentru ca raportarea să se facă la acelaşi interval de referinţă.

1.4 Utilitatea clinică a HbA_{1c}

Determinarea HbA_{1c} este deosebit de importantă în practică:

- pentru controlul DZ, în care:
  - valoarea glicohemoglobinei reflectă nivelul mediu al glicemiei din cele 2 – 3 luni anterioare determinării (eritrocitele au o viaţă de 100 – 120 de zile);
  - hemoglobina glicozilată se normalizează în aproximativ 5 săptămâni după revenirea şi menţinerea unei glicemii normale (eritrocitele expuse unor glicemii mari se lizează);
  - hiperglicemii importante pe perioade scurte (6 – 24 ore), ridică hemoglobina glicozilată cu 1%.
- pentru diagnosticul hipoglicemiilor, situaţii în care HbA_{1c} are valoare scăzută < 5% (în glicogenoze);
- în mucoviscidoză, dozarea HbA_{1c} permite diagnosticul precoce al scăderii toleranţei la glucoză, sau instalarea DZ.
- în galactozemii, în care HbA_{1c} are valori crescute, demonstrând creşterea galactozei în sânge.

Determinarea hemoglobinei glicozilate HbA_{1c} este de neînlocuit în apecierea echilibrului glicemic în DZ, unde absenţa secreţiei insulinice se asociază cu oscilaţii glicemice considerabile.

În aceste condiţii de instabilitatea glicemică ce persistă şi la pacienţii trataţi cu insulină, dozarea glicemiei de 3 – 4 ori pe zi, nu permite decât o impresie grosieră asupra acestor oscilaţii glicemice. Se pot face o serie de medii matematice, dar toate sunt relative.

HbA_{1c}, care integrează toate valorile glicemice este singura care permite aprecierea cea mai corectă a echilibrului glicemic pe o perioadă de 4 -8 săptămâni.

Nu există nici-o regulă general valabilă pentru obţinerea unui rezultat excelent al HbA_{1c}. În acest scop, singura recomandare este individualizarea strategiilor terapeutice.

Fiecare pacient trebuie să aibă trecut în carnetul de tratament valoarea HbA_{1c} repetată la 3 luni, în funcţie de care medicul după o analiză minuţioasă a tuturor aspectelor trecute în carnetul de tratament şi cu acordul copilului şi/sau familiei, v-a schimba sau nu strategia terapeutică.

2. Fructozamina

În 1979, Dollhofer şi Wieland demonstrează că proteinele serice glicozilate sunt un indicator mai precoce al hiperglicemiilor decât hemoglobina glicozilată. Această glicozilare, la fel ca şi cea a hemoglobinei este ireversibilă, şi depinde de valoarea hiperglicemiei şi durata acesteia. Constituentul de bază al proteinelor serice este albumina (60 – 70%).

Ţinând seama că timpul de înjumătăţire este de 3 săptămâni, albumina serică glicozilată poate folosi ca indicator al echilibrului glicemic pe acest interval (20 de zile).

Metoda optimă de determinare a proteinelor serice glicozilate (PSG) este cea propusă de Jonson în 1983 şi anume determinarea fructozaminei. Fructozamina este o cetoamină care rezultă din reacţia nonenzimatică dintre fructoză – 1, 6 difosfat sau glucoză – 6 - fosfat şi albumină (Tabelul 13.3.).

Dozarea colorimetrică a fructozaminei serice constă în măsurarea modificărilor de densitate optică legate de capacitatea acestui glucid fixat pe proteine de a reduce colorantul nitro- blue -tetrazoliu.

Dozarea fructozaminei permite diferenţierea netă între persoanele sănătoase şi cele cu diabet, şi este corelată într-un mod semnificativ cu glicemia bazală.

Corecţia valorilor fructozaminei obţinute la pacienţii cu proteine patologice (hipo sau hiperproteinemie), se face după formula:

Fructozamina (µmol/l) /Proteine totale (g/dl) x 7,2 mg/dl

2.1 Indicaţii

Dozarea fructozaminei este indicată mai rar în practică, valoarea ei fiind utilizată pentru a dovedi ameliorarea echilibrului metabolic după o perioadă mai scurtă de 4 – 8 săptămâni, cum ar fi:

- eficienţa schimbării schemei terapeutice după o perioadă de 2 săptămâni;
- pentru a demonstra eficienţa taberelor pentru copiii cu DZ.

Tabelul 16.3. Valorile normale ale fructozaminei în funcţie de vârstă

Vârstă (ani)	Fructozamina (µMoli/l)
4 – 5	42
6 – 10	186
11 – 15	236
16 – 19	139
20 - 60	492

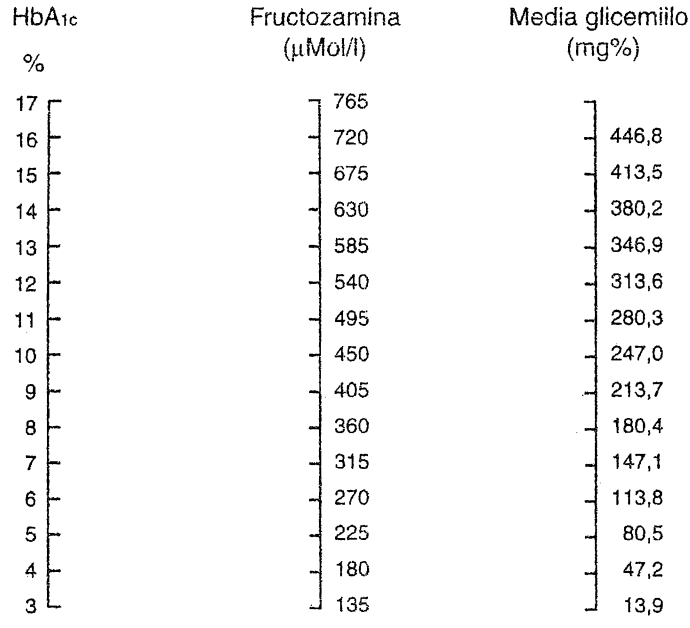


Fig. 16.3. Corelaţia dintre HbA1c, fructozamină şi media glicemiilor

Bibliografie

Allen PW, Scroeder WA, Balag J. –"Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal haemoglobin" – J.Am.Chem Soc. 1958; 80, p. 1628 – 1634;

Armbruster DA. "Frucosamine structure, analysis and clinical usefulness" – Clin. Chem. 1987; 33, p. 2153 – 2163;

Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. – "Advanced glycosylation end-product in tissue and the biochemical basis of diabetic complication" – New Engl. J. Med. 1988; 318, p. 1315 – 1321;

Gill GV. - "Protein glycosilation in diabetes mellitus: biochemical and clinical considerations" – Practical Diabetes – 2000; Vol. 17, Nr. 1, p. 21 – 25.

Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA et al. – "Tests of glycaemia in diabetes" – Diabetes Care 1995; 18, p. 896 – 909;

Hurter P. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, 1997, Springer Verlag Berlin, 176-183;

Standing Sj, Taylor RP. –"Glycated haemoglobine: an assesment of high capacity liquid chromatography and immunoassay methods" – Ann Clin Biochem 1992; 29, p. 494 – 505;

Tahara Y, Shima K. "Kinetics of HbA_{1c}, glycated albumin and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level" – Diabetes Care 1995; 18, p. 440-446;

III. DIFICULTĂŢI ÎN OBŢINEREA UNUI BUN CONTROL METABOLIC ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA COPIL ŞI ADOLESCENT

IOANA MICLE

În atingerea obiectivelor propuse în tratamentul copilului şi adolescentului cu DZ pot interveni dificultăţi ce se pot clasifica în două mari grupe:

- dificultăţi legate de diabet şi pe care le întâmpină familia , copilul sau chiar medicul pediatru;
- dificultăţi legate de terenul particular ale copilului.

1. Dificultăţile legate de diabet

1.1. Atitudinile extreme ce pot determina repercusiuni certe asupra echilibrului metabolic:

Realizarea unui confort imediat printr-o terapie laxă asociind o subinsulinizare cronică şi o libertate a alimentaţiei, se asociază de obicei cu o renunţare la autocontrol (sau un autocontrol întâmplător). Urmarea unei astfel de atitudini este o existenţă de zi cu zi normală (absenţa hipoglicemiilor, o uşoară poliurie-polidipsie dar care nu deranjează bolnavul prea mult). Această capcană a confortului imediat va duce însă la apariţia precoce a complicaţiilor tardive. Bolnavul are impresia că diabetul îl deranjează doar când încearcă să-l controleze.

O atitudine"perfecţionistă" cu: luarea în consideraţie doar a viitorului, a profilaxiei complicaţiilor cronice este atitudinea de la extrema cealaltă. Copilul şi familia îşi impun nişte restricţii dietetice exagerate, adaptarea frecventă cu doze suplimentare repetate de insulină, glicemii zilnice numeroase, uneori şi în cursul nopţii, ceea ce în final face viaţa de zi cu zi greu de suportat. Anxietatea, stressul psihologic permanent se repercută asupra diabetului care devine tot mai instabil, hipoglicemiile frecvente determină o degradare a controlului metabolic.

O atitudine de mijloc între cele două extreme este de recomandat în tratamentul DZ tip 1 la copil şi adolescent.

În concluzie, în tratamentul copilului şi adolescentului cu DZ trebuie rezolvate două probleme:

- a-l face conştient de necesitatea unui tratament corect pe care progresiv să-l preia din sarcina părinţilor pentru a deveni cât mai repede autonom,
- iar pe de altă parte trebuie să-i păstrăm bucuria de a trăi, de a nu-i umbri copilăria cu restricţii şi internări inutile având însă grijă să rămână conştient asupra riscurilor immediate şi la distanţa ce le poate antrena diabetul.

1.2. Dificultăţi legate de tratament şi autocontrol

Renunțarea la efectuarea glicozuriei și cetonuriei în favoarea glicemiei poate antrena o evoluție spre CAD, o nedepistare a unei hiperglicemii postprandiale.

O hiperglicemie posprandială poate fi dovedită doar prin efectuarea profilului glicemic, mai costisitor, mai traumatizant și care oricum nu poate fi efectuat zilnic, dar hiperglicemia postprandială poate fi bănuită și prin efectuarea glicozuriei și a glicemiei.

Exemplu: glicemie normală dimineața și la prânz, dar cu glicozurie intens pozitivă la prânz denotă o hiperglicemie în cursul dimineții a cărei cauză este foarte probabil un conținut prea mare de glucide la micul dejun.

O aparentă insulinorezistență cu creșterea dozelor de insulină progresiv peste 1 ui/kg poate avea la origine *un fenomen Somogy*. Corectarea acestei situații necesită uneori o spitalizare de 2-3 zile cu reducerea dozelor de insulină și corectarea aportului alimentar (aducerea la normal a ingestiei de glucide).

Aderiunea la tratament se poate modifica pe parcursul evoluției diabetului. La început, se obține de obicei un excelent control metabolic pentru că:

- persistă o secreție reziduală de insulină endogenă;
- copilul dorește, respectă și aplică cu rigurozitate regulile unui nou "joc" pe care l-a învățat - controlul diabetului.

În evoluție atât prin reducerea secreției de insulină endogenă dar și prin persistența unor constrângeri terapeutice poate apărea un sentiment de revoltă, copilul învață să "trișeze" iar recomandările terapeutice sunt tot mai des încălcate.

Factorii legați de tratament sunt numeroși și vizează atât insulina cât și alimentația

- insulina în exces poate determina fenomenul Somogy, ea poate avea o repartiție incorectă de-a lungul zilei, există o variabilitate intraindividuală a rezorbției, se pot forma de anticorpi antiinsulină etc.
- o alimentație neechilibrată și/sau repartiția incorectă pe parcursul zilei constituie de asemenea riscuri de dezechilibru metabolic.

2. Dificultăți legate de terenul particular al copilului

Dificultățile legate de terenul particular al copilului sunt reprezentate de:

- factorul familial;
- particularități legate de vârstă.

2.1. Factorul familial

Spre deosebire de adult, copilul nu poate fi separat de familia sa (el nu este autonom, este responsabil doar parțial de faptele sale, se raportează la prezent și mai puțin sau deloc la viitor).

În cadrul familiei trebuie apreciat: nivelul de comprehensiune (în unele cazuri este necesar a se nota, a da indicații scrise pentru rezolvarea diferitelor situații posibile).

Anxietatea familiei de obicei este la originea:

- unui perfecţionism terapeutic ce poate antrena o instabilitate a diabetului, uneori hipoglicemii severe;
- unei supraprotecţii ce va avea ca urmare o imaturitate în dezvoltarea psihologică a copilului resimţită în toate domeniile de intergrare psohosocială dar şi în incapacitatea de a-şi prelua tratamentul diabetului în adolescenţă.

2.2. Particularităţi legate de vârstă

Copilul şi adolescentul prin particularităţile legate de vârstă poate antrena un dezechilibru metabolic

Uneori copiii "trişează" cu speranţa că nu vor fi descoperiţi:

- trec în carnetul de tratament rezultate false pentru a se pune la adăpost de discursuri medicale moralizatoare;
- trec în carnetul de tratament rezultate inventate (carnetul completat în ziua când se prezintă la controlul medical);
- "intervenţii" în alimentaţia recomandată-dulciuri mâncate pe ascuns mai ales la copiii mici, încurajate de factori de mediu, reclame de dulciuri la TV, (Coca-Cola, sucuri etc). Ele sunt cu atât mai tentante cu cât interdicţia este mai categorică. Copilul nu recunoaşte de obicei aceste nerespectări de regim ridicând probleme de neînţeles pentru familie (uneori şi pentru medic), datorită hiperglicemiilor frecvente, aparent inexplicabile;
- hipoglicemii simulate mai ales când pentru corecţia lor se apelează la zahăr, bomboane, sucuri îndulcite; între 6-12 ani, 25% din totalul hipoglicemiilor sunt simulate. Teoretic, se poate efectua o glicemie pentru verificarea hipoglicemiei, dar de obicei aceasta "se produce" în locuri, momente intenţionat alese de către copil, când glicemia nu poate fi verificată.

Carnetul de tratament arată uneori "perfect" dar valoarea HbA1c este mare, bilanţul lipidic evidenţiază hiperlipoproteinemie ca urmare a dezechilibrului glicemic de lungă durată. Pus în faţa acestei realităţi, copilul (dar uneori şi unii părinţi) recunosc abaterile de la tratament. Medicul trebuie să se înarmeze cu răbdare pentru a afla progresiv explicaţia acestui dezechilibru.

Alteori, însă, carnetul de tratament cuprinde rezultate proaste ale autocontrolului concordante cu valoarea HbA1c. În această situaţie, anamneza evidenţiază două posibilităţi extreme:

- atitudinea familiei şi a copilului de inconştienţă, de necunoaştere a alimentaţiei corecte, a nerespectării orarului de injecţii, a autocontrolului. În această situaţie se impune uneori internarea copilului şi reluarea de la început a programului de educaţie specifică;
- părinţii şi copiii fac în aparenţă totul pentru a obţine un control bun al diabetului. Anamneza efectuată cu răbdare descoperă erori: insulină incorect injectată, alimentaţie prost repartizată, nerespectarea orarului meselor, exerciţiu fizic neprogramat prost compensat prin insulină şi alimentaţie.

Uneori însă anamneza e negativă. Medicul, în această situaţie, nu are altceva de

făcut decât să consemneze un eşec, dar şi în această împrejurare se reia un program de educaţie , se programează consultaţii în ambulator mai frecvente, în extremis se internează pacientul. Intervenţia psihologului este deosebit de importantă.

Perioada cea mai dificilă rămâne în adolescenţă, în timpul căreia controlul şi rigorile tratamentului diabeticului sunt contestate. Pe lângă sentimentul de revoltă împotriva oricărei impuneri, restricţii, atitudine caracteristică vârstei, diabetul este mult mai greu de echilibrat din motive obiective (de obicei rezerva pancreatică s-a epuizat, necesarul insulinic creşte)-"furtuna hormonală, a pubertăţii este un factor dereglator. Intervenţia unui psiholog este necesară în acest moment pentru că dezechilibrul diabetului în această perioadă, cu atât mai mult cu cât evoluţia este deja de lungă durată (10-15 ani), poate determina apariţia complicaţiilor cronice.

IV. CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA COPIILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 1

SIMONA TURCU, IOANA MICLE

Unul din obiectivele tratamentului DZ la copil este asigurarea unei creşteri şi dezvoltări normale. În cursul urmăririi în ambulator a copiilor cu diabet, evaluarea indicilor somatometrici şi a sexualizării constituie un element important în examenul clinic periodic.

1. Creşterea normală în pediatrie.

În pediatrie, creşterea este un indicator esenţial al stării de sănătate, al statusului nutriţional şi genetic al copilului.

Schematic, creşterea a fost divizată în 4 etape, fiecare cu caracteristici distincte.

Cea mai rapidă creştere se înregistrează prenatal, când insulina prin acţiunea sa anabolizant proteică şi de multiplicare celulară deţine rolul primordial.

Ulterior, în perioada de sugar, creşterea rămâne rapidă şi se realizează sub acţiunea unui vector de etapă GH independent, dar sensibil la influenţa factorilor nutriţionali.

Următorul tronson al creşterii debutează la 2 ani (creşterea din copilărie) şi se caracterizează prin diminuarea progresivă a ratei de creştere cu atingerea unui minim exact înaintea debutului pubertăţii. Rata de creştere este în medie de 5-7cm/an. Principalii determinanţi ai creşterii în această perioadă s-au dovedit a fi factorii hormonali: hormonul de creştere (GH = growth hormone), factorul de creştere insulin-like (IGF-I = insulin-like growth factor), urmat de hormonii tiroidieni şi de steroizii sexuali corticosupralenalieni (CSR). *Rata de creştere se corelează asimptotic cu cantitatea de GH secretată (cu amplitudinea oscilaţiilor maxime ale GH-ului).*

În jurul vârstei de 6-8 ani, atât băieţii cât şi fetele prezintă un puseu de creştere tradus de o rată de creştere accelerată. Momentul coincide cu diferenţierea zonei reticulate a CSR şi cu detectarea de androgeni CSR care poate fi marcată şi de pilozitate pubiană, axilară, secreţie apocrină axilară.

La pubertate, la fetiţe, odată cu apariţia estradiolului circulant în cantităţi suficiente să inducă apariţia caracterelor sexuale secundare (telarhă), amplitudinea secreţiei pulsatile de GH creşte şi automat asistăm la accelerarea ratei de creştere care se manifestă clinic sub forma exploziei staturale pubertare.

La băieţii de aceeaşi vârstă, rata de creştere se menţine la valorile copilăriei (5cm/an) pentru încă 2 ani, înainte ca nivelul de testosteron să-şi aducă propria contribuţie în creşterea amplitudinii secreţiei pulsatile de GH prin aromatizarea spre estradiol. Rata de creştere atinge astfel un vârf a cărui magnitudine este cu 5 cm mai mare decât la fete. Creşterea este însă stopată mai repede la băieţi decât la fete, iar în final diferenţa între cele două sexe este de 12,6 cm.

2. Insulina şi procesul de creştere

O serie de observaţii clinice şi experimentale susţin rolul insulinei în procesul de creştere.

Copiii născuţi din mame diabetice sunt hiperponderali la naştere şi cu o talie superioară normalului, prezintă hiperplazia celulelor β insulare având hiperinsulinism şi GH diminuat în plasmă.

La şobolanul hipofizectomizat administrarea de insulină determină o creştere a taliei, inferioară însă celei obţinute prin administrare de GH.

Administrarea de insulină în doze mici şi cronice în nanismul hipofizar prin deficit parţial de GH (răspuns mediocru de secreţie de GH la hipoglicemia postinsulinică) are un efect stimulator asupra creşterii staturale nu numai prin intermediul stimulării secreţiei de GH, dar şi prin acţiunea sa proprie de stimulare a creşterii.

În etapa preinsulinică, menţinerea în viaţă a copiilor cu DZ se încerca printr-o alimentaţie restrictivă. Drept urmare, apăreau hipotrofii staturo-ponderale severe.

În 1930, Mauriac a descris cazul unui copil cu DZ tip 1, cu un control metabolic nesatisfăcător, care prezenta subdezvoltare staturală şi întârzierea pubertăţii. Asemenea situaţii erau relativ frecvente în epoca imediat următoare introducerii insulinoterapiei, dar din fericire ele au devenit tot mai rare în ultimii ani. Totuşi, întârzierea instalării pubertăţii şi reducerea taliei definitive atinsă la vârsta adultă sunt încă semnalate şi se corelează cu calitatea controlului metabolic.

Încă din perioada de debut a DZ (debut lent) apare o scădere ponderală chiar dacă există concomitent o polifagie (mai rară sau mai de scurtă durată la copil faţă de adult). Datorită pierderii calorice prin glicozurie, scăderea ponderală este întotdeauna prezentă şi reprezintă unul din motivele cele mai frecvente de adresabilitate la medic.

3. Modificări endocrine la copiii cu DZ tip 1

Perturbările procesului de creştere şi dezvoltare la copiii cu DZ tip 1 se explică pe baza unor tulburări endocrine ce pot apare datorită unei substituţii insulinice nefiziologice.

3.1. Axul GH/IGF-I

Anomalii ale axului GH/IGF-I au fost adesea raportate în DZ tip 1 şi constă în:

- hipersecreţie de GH după stimulare diversă cu modificarea profilului său nocturn (creşterea concentraţiilor bazale şi a amplitudinii pulsaţiilor);
- scăderea nivelului IGF-I şi a insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3, 4) ce îl leagă.

Dacă hormonul de creştere (GH) este mai bine cunoscut, factorii de creştere insuline-like (IGF I şi IGF II), denumiţi şi somatomedine au fost descrişi ulterior. Ei mimează acţiunea insulinei, dar în timp ce aceasta e mult mai potentă în producerea efectelor metabolice, IGF-ul are mai mult un efect de promovare a creşterii. În mod

normal, nivelul de IGF I este reglat de către GH.

Insulina are rol în reglarea funcţională a receptorului hepatic al GH-ului şi în stimularea producţiei de IGF-I fie prin intermediul acestui receptor, fie prin favorizarea evenimentelor postreceptor.

În DZ tip 1, datorită unui deficit insulinic la nivel portal, se produce reducerea funcţici receptorului pentru GH şi scăderea IGF-I circulant.

Dar insulina are rol important şi în reglarea bioactivităţii IGF-ului şi se consideră că atât nivelurile scăzute de IGF-I cât şi bioactivitatea sa redusă reprezintă stimulii unui mecanism de feedback negativ responsabili de hipersecreţia de GH.

De asemenea, în DZ tip 1 apare şi un deficit al proteinei ce leagă GH (GHBP). Astfel, deşi GH-ul este crescut la pacienţii cu DZ tip 1 (atât prin legare insuficientă de GHBP cât şi prin mecanismul de feedback negativ), acţiunea sa nu se poate realiza datorită disfuncţionalităţii receptorului său (Fig. 16.4.).

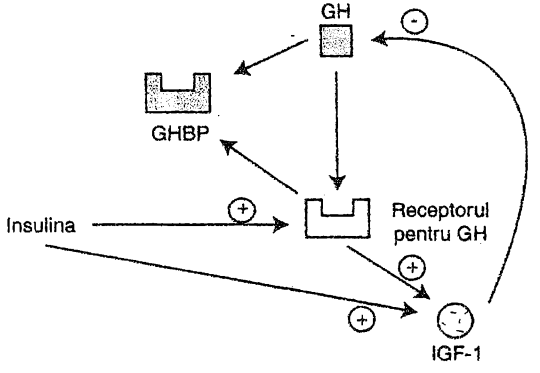


Fig. 16.4. Relaţia dintre insulină şi axul GH/IGF-I.

Pubertatea normală se caracterizează printr-o scădere a sensibilităţii la insulină, fenomen exagerat la pacienţii cu DZ tip 1 şi explicat prin modificările secreţiei (pulsatile) a GH-ului. *Secreţia hormonului de creştere este pulsatilă şi în cea mai mare parte nocturnă. Modificările sensibilităţii la insulină se datorează mai ales variaţiilor amplitudinii acestor pulsaţii şi numai într-o măsură mai mică schimbărilor secreţiei sale bazale.* Acest fapt a fost dovedit prin administrarea unui bolus de GH urmată de studiul fluxului glucozei sangvine ce arată o scădere a preluării glucozei.

Rolul concentraţiilor scăzute de IGF-I şi a celor crescute de IGFBP-I în modularea modificărilor nictemerale ale sensibilităţii la insulină din cursul pubertăţii este controversat. Studii pe animale au dovedit că administrarea de scurtă durată a IGFBP-I conduce la creşterea valorilor glicemiei, sugerând că IGF liber poate fi un mediator important al sensibilităţii la insulină, dar studii la om nu au fost încă efectuate.

3.2. Axul gonadotrop/gonade şi hormoni steroizi sexuali corticosuprarenali

Deşi pubertatea nu este întârziată în mod semnificativ la majoritatea copiilor cu DZ tip 1, au fost descrise anomalii discrete ale secreţiei hormonilor sexuali gonadici şi suprarenalieni.

S-a sugerat existenţa unei anomalii ale globulinei ce leagă hormonii sexuali (sexual hormone binding protein = SHBP), precum şi ale steroizilor sexuali la adolescenţii cu DZ tip 1. Nivelurile scăzute ale SHBP indică faptul că steroizii sexuali sunt crescuţi, ceea ce explică dereglările menstruale ale fetiţelor diabetice.

Cohen şi colab. relatează o disociere între pubarhă şi adrenarhă constatându-se scăderea secreţiei urinare de dehidroepiandrostendion (DHA) la adulţii cu DZ tip 1 de ambele sexe, iar Adcock şi colab. au demonstrat că la pacienţii cu tulburări de ciclu apare pe lângă scăderea concentraţiei de SHBP, valori crescute ale androstendionului şi ale raportului LH/FSH.

4. Creşterea şi dezvoltarea copiilor cu DZ tip I

4.1. Talia

Numeroase studii au demonstrat o încetinire a ritmului de creştere încă din perioada de debut a DZ. Hoskins şi colab. studiază talia a 16 perechi de gemeni monozigoţi în momentul debutului DZ la unul din gemeni (Fig. 16.5.). El constată în medie un deficit de talie de 3,5 cm la 8 gemeni cu diabet faţă de cei nediabetici. Timpul necesar pentru instalarea acestui deficit statural a fost în medie de 35 de săptămâni, pe când durata simptomatologiei clinice până la diagnostic a fost doar de 6 săptămâni.

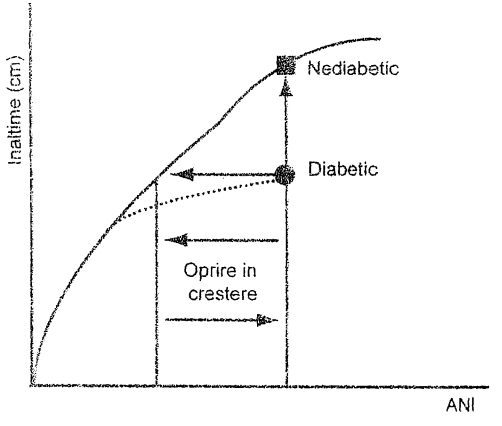


Fig. 16.5. Metoda de conversie a taliei între doi gemeni homozigoţi.

Odată cu începerea tratamentului cu insulină creşterea staturală se reia, iar ritmul de creştere este corelat cu gradul de echilibru metabolic (HbA_{1c}).

Creşterea în înălţime în timpul pubertăţii a fost studiată mai în detaliu. Impactul reducerii creşterii pubertare asupra înălţimii finale se pare că nu este foarte important, deoarece s-a observat că acei copii care dezvoltă DZ tip 1 la o vârstă

cuprinsă între 5-10 ani au o talie egală cu cei nediabetici. Totuşi, copiii la care boala debutează înaintea primilor 5 ani de viaţă pot avea o înălţime mai mică decât cea obişnuită, caz în care impactul creşterii pubertare defectoase este semnificativ.

4.2.Greutatea

Creşterea în greutate a copiilor şi adolescenţilor cu DZ nu se deosebeşte de creşterea în greutate a celor nediabetici şi depinde în primul rând de o alimentaţie şi insulinoterapie corectă (la ambele sexe).

La fetiţe, după instalarea pubertăţii, se remarcă mai frecvent un exces ponderal cu creşterea IMC. Pentru profilaxia apariţiei excesului ponderal mai ales la adolescentele cu DZ este importantă scăderea dozei de insulină după terminarea pubertăţii.

4.3. Pubertatea

Întârzierea maturării sexuale a copiilor cu DZ tip 1 a fost raportată multă vreme, dar este rar întâlnită la ora actuală. Tulburări ale ciclului menstrual cu perioade prelungite de amenoree secundară sau tulburări de fertilitate apar în cadrul DZ dezechilibrat metabolic. Totuşi, în condiţiile unui bun control metabolic, pubertatea se instalează normal şi la copiii cu DZ (Fig. 16.6., Fig. 16.7., Fig. 16.8.).

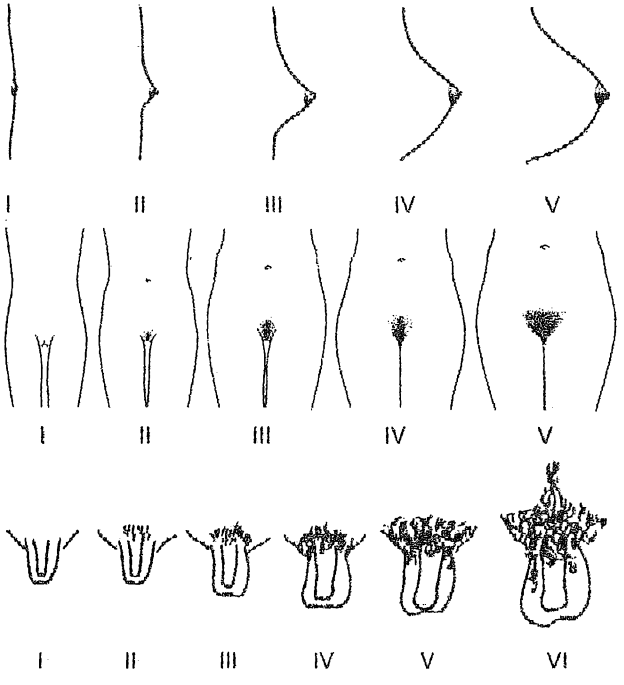


Fig. 16.6. Stadiile Tanner

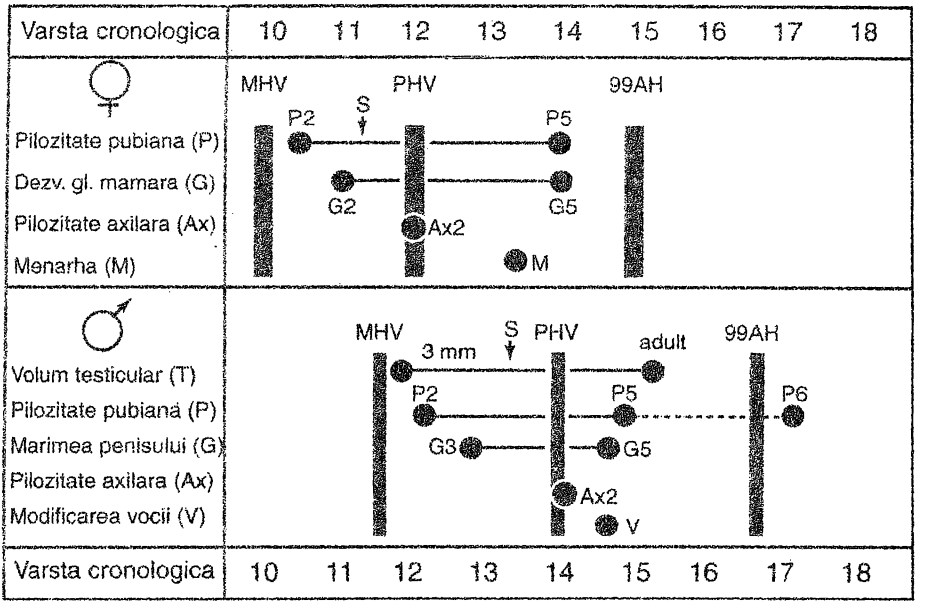


Fig. 16. 7. Evoluția cronologică a semnelor clinice ale pubertății: MHV = ritm de creștere minimal (minimal height velocity); PHV = ritm de creștere maxim (peak height velocity); 99AH = 99% din talia adultului (99% adult height); S = apariția osului sesamoid (După Prader)

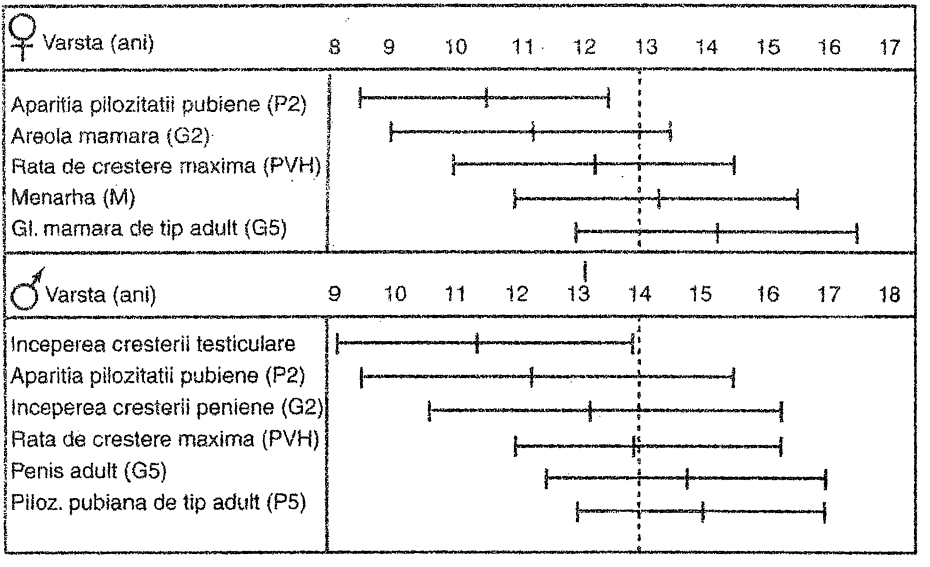


Fig. 16. 8. Evoluția cronologică a semnelor clinice ale pubertății, M ± 2DS: PHV = ritm de creștere maxim (peak height velocity) (După Prader)

Concluzii

Creşterea şi dezvoltarea copiilor şi adolescenţilor cu DZ depinde în primul rând de calitatea echilibrului metabolic.

Pacienţii la care se realizează valori ale glicemiei apropiate de normal prezintă o creştere şi dezvoltare identică cu copiii şi adolescenţii nediabetici.

Bibliografie

Andreica Mariana, Diabetul în perioada pubertăţii, în N. Miu, "Tratat de medicină a adolescentului", Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj, 1999, pg.132-133..

De Luca F, Growth and pubertal development in diabetic children în A.Fois, Z. Laron, G.Morgese "An update on childhood diabetes and short stature", Editura Monduzzi, 1993, pg.29-35.

Dunger D., Diabetul şi pubertatea în V.Şerban, S.Brink "Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului", Editura de Vest, Timişoara, 1996, pg.60-70.

Hoskins, P.J.Leslie, R.D.Pyke, Height at diagnosis of diabetes in children: a study in identical twins, Br.M. J.., 1985, 260, 278-280.

Jackson W, Growth and maturation of children with insulindependent diabetes mellitus, Ped. Clin. North. Am, 1984, 31, 545-567.

Micle Ioana, Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului în V.Şerban, "Progrese în diabetologie", Editura de Vest, Timişoara, 1991., pg.260—288.

Stoica T, Pubertatea normală şi patologică, Editura Medicală, Bucureşti, 1982.

Stolecke H. Endokrinologie des Kindes und Jugendalters. 1997, Springer: 358-377

V. ZILELE DE BOALĂ ALE COPILULUI CU DIABET

IOANA MICLE

Copilul cu diabet corect tratat are acelaşi risc infecţios ca şi copilul nediabetic.

Doar DZ cu dezechilibru glicemic de lungă durată determină o scădere a imunităţii nespecifice cu creşterea riscului infecţios bacterian sau micotic. În această situaţie pot apărea piodermite, infecţii urinare, candidoze genitale etc.

Dezechilibrul glicemic de scurtă durată (accidental) nu antrenează un risc infecţios particular.

Vaccinarea copilului cu diabet trebuie efectuată la fel ca şi la copilul nediabetic pentru a face profilaxia infecţiilor. Singura contraindicaţie pentru vaccinare este starea de cetoză- situaţie în care se echilibrează prima dată dezechilibrul metabolic si apoi se face vaccinarea.

Copilul cu diabet, ca orice copil, are un risc mai mare decât adultul de a face infecţii acute. Orice afecţiune acută intercurentă poate destabiliza fragilul echilibru metabolic al copilului, evoluând rapid spre cetoză.

Obiectivul major urmărit în zilele de boală ale unui copil cu diabet este profilaxia cetoacidozei.

Riscul apariţiei cetoacidozei diabetice (CAD) este mare, chiar în cazul unor banale infecţii ale căilor respiratorii. În cursul oricărei infecţii, inflamaţii, traumatism sever, emoţii puternice, se produce o secreţie crescută de hormoni de stres, hormoni hiperglicemianţi: glucagon, epinefrină, hormoni de creştere si cortizol.

Acţionând sinergic, aceşti hormoni creează o stare de insulinorezistenţa, cresc producţia hepatică de glucoză, cu reducerea concomitenta a utilizării ei la periferie. Deşi, datorită afecţiunii acute, aportul glucidic se poate reduce (concomitent, disfagiei si inapetenţei), glicemia creşte, de obicei şi poate apare cetonemia.

Fără o intervenţie promptă, corectă, acest dezechilibru metabolic poate evolua rapid spre CAD. Din acest motiv, în cadrul educaţiei făcute copilului şi familiei sunt explicate măsurile care trebuie luate în caz de boală.

1. Principiile de tratament în timpul zilelor de boală

Injecţia de insulină nu se omite niciodată. Pacientul cu diabet are întotdeauna nevoie de insulină. În caz de valori glicemice mai mici de 80mg%, doza de insulină se reduce.

În caz de hiperglicemie, care se poate asocia sau nu cu cetonurie, se suplimentează nu numai doza de insulină, ci şi numărul injecţiilor cu insulină rapidă.

Administrarea suplimentară de insulină este uneori necesară şi se face în funcţie de valorile glicemiei (sau ale glicozuriei) şi a cetonuriei.

Dacă există o hiperglicemie importantă este necesară administrarea de IR, la 3-4 ore, până ce glicemia se reduce la aproximativ 200 mg%.

Doza de IR administrată suplimentar reprezintă 10-20% din doza de insulină/24 ore.

Exemplu: un copil cu o doză de insulină zilnică totală (rapidă+intermediară) de 30ui va primi un supliment de 10% din doza zilnică sub formă de IR, deci 3 ui sau 20%, deci 6 ui IR.

Tabelul 16.4. este un ghid util pentru suplimentarea dozelor de insulină, precizând însă, că el are o valoare orientativă.

Individualizarea tratamentului este, şi în aceasta situatie, deosebit de importantă.

Tabelul 16.4. Ghid al modificărilor-suplimentării-insulinei rapide în caz de afecţiune intercurentă

Glicemia mg%	Glicozurie	Cetonurie	Insulina
Sub 80	-	+/-	• Se omite IR • Se scade I.I. cu 20% faţă de doza obişnuită • Se reface autocontrolul glicemic şi urinar după 3-4 ore.
80-200	-/+	-	• Nu este necesară insulină suplimentară • Se reface autocontrolul urinar şi glicemic după 3-4 ore.
200-400	++	-	• Se administrează un supliment de IR (10% din doza pe 24 ore) • Se reface autocontrolul urinar şi glicemic după 3-4 ore.
200-400	+++	+	• Se administrează un supliment de IR (10-20% din doza pe 24 ore) • Se reface autocontrolul urinar şi glicemic după 3-4 ore.
Peste 400	++++	+++	• Se administrează un supliment de IR (20% din doza pe 24 ore). • Se reface autocontrolul urinar şi glicemic după 3-4 ore.

Autocontrolul glicemiei, glicozuriei, cetonuriei, trebuie efectuat mult mai frecvent, la 3-4 ore.

Autocontrolul glicemiei sub supravegherea unui adult trebuie efectuat la 3-4 ore interval, chiar şi în timpul nopţii, cu înregistrarea rezultatelor în caietul de tratament.

Glicozuria este la fel de utilă în cazul în care nu se poate monitoriza glicemia la domiciliu.

Cetonuria trebuie monitorizată la fiecare emisie de urină. Doze mari de vitamina C pot da reacţii fals pozitive.

Tratamentul afecţiunii intercurente

Copilul cu diabet cu o afecţiune infecţioasă intercurentă se tratează ca orice copil cu aceeaşi afecţiune (beneficiază de acelaşi tratament). O atenţie deosebită trebuie avută doar la indicaţia preparatelor medicamentoase ce conţin zahăr (siropuri). Există siropuri (antibiotice, antitusive, expectorante etc.) speciale care conţin edulcoranţi ca îndulcitori.

O atenţie deosebită se acordă şi tratamentului simptomelor (hiperpirexie, vărsături) ce pot provoca (accentua) deshidratarea.

Profilaxia deshidratării

Riscul deshidratării la copilul cu diabet este mare când se asociază poliuria cu hiperpirexie, vărsaturi şi diaree. Pentru a compensa pierderile urinare produse prin dezechilibrul diabetului, se suplimentează aportul hidric, alegând ca lichide pe cele cu conţinut de sare şi potasiu. Se recomandă: supe, apă minerală, sucuri de fructe. În combinaţie, acestea asigură un aport de lichide, sare, glucide, potasiu. Dacă copilul nu este inapetent, nu prezintă vărsături şi se poate alimenta normal, se evită lichidele cu conţinut de glucide.

2. Indicaţii ale internării copilului cu DZ în cazul unei afecţiuni intercurente

Afecţiunile intercurente infecţioase sunt destul de frecvente la copil, tratamentul lor se poate face cel mai adesea la domiciliu, în cazul în care:

- există posibilitatea autocontrolului urinar (cel puţin) +/- glicemic;
- există o educaţie corespunzătoare în legătură cu adaptarea tratamentului insulinic.

Internarea este indicată în următoarele situaţii:

- apariţia semnelor de deshidratare (buze uscate, fisurate, limbă uscată, ochi încercănaţi, scădere în greutate);
- imposibilitatea asigurării aportului hidric oral sau prezenţa vărsăturilor;
- apariţia simptomelor unei CAD: greţuri, vărsături, dureri abdominale, hiperventilatie;
- persistenţa unei glicemii mai mari de 200mg%, concomitentă cu cetonuria peste 12-24 ore.

Concluzii:

Copilul cu diabet echilibrat metabolic prezintă acelaşi risc infecţios ca un copil nediabetic

Autocontrolul cetonuriei este obligatoriu alături de monitorizarea glicemiei

Insulinoterapia nu se întrerupe chiar dacă nu se poate asigura o alimentaţie normală

Tratamentul etiologic şi simptomatic este la fel cu al copilului nediabetic.

CAD poate apare ca urmare a stresului infecţios sau de alta natură.

O bună educaţie medicală, cu respectarea de către familie a gesturilor terapeutice în această situaţie permite tratamentul afecţiunilor intercurente la domiciliu, fără risc major de evoluţie spre CAD.

Bibliografie

***Consensus guidelines for the management of Insulin-Dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence, 1995

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Publ,1987, in Chicago-London , 422-423

Hurter P. "Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin: 214

Lestradet H, Dieterlen PH- L`enfant et son diabete. Nos enfants Privat Toulouse 1983

VI. INTERVENȚIILE CHIRURGICALE ALE COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI CU DIABET

MONICA MĂRĂZAN

În mod ideal, intervențiile chirurgicale se efectuează programat unui copil bine echilibrat metabolic.

Intervenția chirurgicală reprezintă, atât pentru pacientul cu diabet, cât și pentru cel fără diabet un "stres".

Ca urmare a stării de "stres", la *pacientul nediabetic* se realizează activarea axului hipotalamo-hipofizar cu secreția concomitentă de ACTH, GH, prolactină, ADH. Este activat sistemul simpatic ce are ca urmare eliberarea în exces a glucagonului, a cortizolului, a aldosteronului și a angiotensinei. Catecolaminele (adrenalina și noradrenalina) inhibă secreția de insulină. Astfel, se creează o stare hipercatabolică. Glucagonul, catecolaminele, cortizolul stimulează gluconeogeneza. Cortizolul determina proteoliză ce oferă aminoacizi disponibili gluconeogenezei.

Intervenția chirurgicală reprezintă un stres căruia i se adaugă o stare catabolică.

La *pacientul cu diabet*, statusului catabolic i se adaugă "stresul metabolic".

De aceea, este necesară o explorare preoperatorie, ce are în vedere determinarea glicemiei, a glicozuriei, a cetonuriei, a parametrilor echilibrului acido-bazic și hidro-electrolitic.

Menținerea controlului metabolic pre/intra/postoperator se realizează prin instituirea perfuziei endovenoase.

Se utilizează ca soluții perfuzabile: glucoză 10%, soluții electrolitice echimolare (NaCl 5,8%, KCl 7,4 %). Dacă este necesar se apelează la NaCl 0,9% și $NaHCO_3$ 8,4 % (pentru hidratare și corecția acidozei, în dezechilibre mari).

Cantitatea de lichide administrată se calculează în funcție de vîrstă sau suprafața corporală (m^2) după formula sc = (4G+7)/(G+90) (G=greutatea în kg, sc=suprafață corporală).

Se apreciază un necesar de 1,5 l/m^2 sc sau de 100 ml/kg între 2-6 ani, 80 ml/kg între 7-10 ani, 60 ml/kg peste 10 ani.

Insulina rapidă se introduce în toate flacoanele de soluție perfuzabilă, în cantitatea de 22ui/l soluție (conform schemei Lesdradet-Dieterlen) sau se poate efectua separat prin perfuzie în "Y" (1ml IR din flaconul de 1ml/40ui)+39ml NaCl 0.9%=40ml soluție (1ml soluție=1ui IR).

Valorile glicemiei trebuie menținute pe toată durata intervenției și postoperator între 150-250 mg%.

Dacă intervenția chirurgicală se efectuează în condiții de urgență, se ține seama de cantitatea de insulină injectată, tipul insulinei și ora la care s-a efectuat injecția. În calculul dozei totale teoretice se scade insulina efectuată din doza totală zilnică obținută prin calcul. Corecțiile ulterioare se fac prin monitorizarea orară a glicemiei.

Corecţia acidozei se efectuează după valorile parametrilor Astrup utilizând formula: Necesar bicarbonat (NB)=BE×G×0,3, unde BE = baze exces, G = greutatea în kg, 0,3 = factorul de corecţie. Rezultatul se obţine în ml $NaHCO_3$ (în soluţie echimolară 8,4%). Calculul se poate efectua şi per orb apreciind necesarul de bicarbonat la 3 mEq/kc.

Necesarul electrolitic (Ne) se calculează utilizând valorile ionogramei sanguine:

Ne = $(C_{id}-C_{act})$xGx0,6 şi se exprimă în ml soluţie echimolară (NaCl 5,8%, KCl 7,4%) (C_{id}= concentraţia ideală, C_{act}= concentraţia actuală, G = greutatea, 0,6 = factorul de corecţie)

Durata perfuziei depinde de starea clinică a pacientului, ameliorarea parametrilor biologici (hidroelectrolitic, acidobazic şi glicemic), de restabilirea toleranţei digestive. Postoperator, odată cu restabilirea toleranţei digestive se poate aplica insulinoterapia mixtă (în pev şi sc) utilizând IR la momentul meselor. Cantitatea de IR se calculează în funcţie de cantitatea de glucide ingerată (1,5-2ui IR la 10g glucide = 1UG).

Cu 30 minute înainte de întreruperea pev se efectuează injecţia subcutanată de insulină conform schemei terapeutice anterioare (adaptând dozele în funcţie de valorile glicemiei).

Monitorizarea parametrilor biologici se efectuează în permanenţă intra/ postoperator. Ritmul monitorizării este orar pentru glicemie, şi la interval de 3-4 ore pentru: parametrii Astrup şi ionograma sanguină.

Concluzii

- intervenţiile de mică chirurgie nu necesită internare;
- internarea este obligatorie în condiţiile intervenţiilor chirurgicale de mare complexitate;
- ideal, operaţia trebuie programată;
- in situaţiile de urgenţă se ţine seama de insulina injectată anterior;
- controlul metabolic pre/intra/postoperator se realizează prin pev;
- monitorizarea glicemiei urmăreşte menţinerea valorilor de 150-250 mg% (în condiţiile de maximă securitate).

Bibliografie

***Consensus guidelines for the management of Insulin-Dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence, 1995

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Publ,1987, in Chicago-London , 422-423

Hurter P. "Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin: 214-215

VII. DIABETUL ZAHARAT INSTABIL ("BRITTLE DIABETES")

IOANA MICLE

Diabetul instabil, labil, fragil sau "brittle diabetes" a fost descris pentru prima dată de Woodyatt în 1938.

Diabetul instabil se caracterizează printr-o evoluție în care intervin frecvent hiperglicemii importante (chiar cetoacidoză) și hipoglicemii severe rapid instalate, imprevizibile și aparent inexplicabile.

Diabetul copilului și adolescentului este greu de echilibrat. La fiecare copil există la un moment dat dificultăți în obținerea echilibrului metabolic. Orice copil riscă să evolueze spre hipoglicemii severe (mai ales în perioada de remisiune) sau spre cetoacidoze (în perioada de stare), în cazul neadaptării dozei de insulină în infecții, abateri de la regimul alimentar.

Diabetologii internişti care îngrijesc adulții cu diabet etichetează frecvent diabetul copilului ca un diabet labil, pe când pediatrii cu experiență în diabetologia pediatrică consideră foarte rar că diabetul unui copil nu poate fi echilibrat.

Cauzele care stau la baza dificultăților în obținerea echilibrului metabolic sunt numeroase.

1. Insulinoterapie neadaptată nevoilor (doză, repartiție circadiană), absența posibilității autocontrolului și în acest fel imposibilitatea de adaptare a insulinoterapiei;
2. Greșeli alimentare: nerespectarea repartiției aportului glucidic pe mese, ingestia repetată și pe ascuns de dulciuri, rontăiala între mese;
3. Exercițiul fizic neregulat fără adaptarea insulinoterapiei sau a alimentației;
4. Absorbția neregulată a insulinei injectate subcutanat, tehnică de injecție incorectă, nereproductibilă de la o zi la alta;
5. O educație necorespunzătoare;
6. Anomalii ale contrareglării;
7. Existența unei afecțiuni organice concomitente: infecție cronică, afecțiune endocrină concomitentă, malabsorbție sau maldigestie;
8. Factori imunologici: titru crescut de anticorpi plasmatici anti-insulinici;
9. Probleme psihologice care pot determina ele însele dezechilibre glicemice sau determină pacientul să se trateze incorect.

După eliminarea acestor cauze care pot determina o instabilitate glicemică putem încadra corect diabetul într-un diabet instabil.

Greșelile de tratament sunt cele mai frecvente în comparație cu celelalte cauze ce pot duce la instabilitate glicemică.

1. Insulinoterapie incorectă

Dacă repartiţia dozelor de insulină de-a lungul a 24 de ore nu sunt concordante cu necesarul real de insulină, apare o instabilitate glicemică, relativ uşor de diagnosticat urmărind autocontrolul glicemic. În această situaţie, glicemiile variază dintr-un moment la altul, în cursul zilei într-un mod asemănător de la o zi la alta. Neasigurarea testelor pentru efectuarea glicemiei şi glicozuriei la domiciliu ridică reale dificultăţi în adaptarea corectă a dozelor de insulină.

Destul de frecvent cauza variaţiilor glicemice inexplicabile este o supradozare insulinică, mai frecvent cu I.I. Astfel pot apărea hipoglicemii urmate de hiperglicemii reactive (fenomenul Somogy).

2. Alimentaţia

Variaţii ale alimentaţiei de la o zi la alta, consumul de dulciuri între mese, neluarea gustărilor (de obicei uitând din cauza jocului), o anorexie sau bulimie, deci un aport glucidic neregulat sau excesiv, sunt cauze evidente de instabilitate metabolică. Consumul de alcool la unii tineri are acelaşi efect.

3. Exerciţiul fizic

Producerea unei hipoglicemii poate fi cauzată de un exerciţiu fizic în care consumul de glucoză de către ţesutul muscular este crescut, în timp ce producţia hepatică de glucoză este blocată de o concentraţie crescută de insulină. Uneori apar şi hipoglicemii tardive (la distanţă de momentul exerciţiului fizic intens, explicate prin refacerea rezevelor de glicogen muscular consumate în timpul efortului fizic).

Aceste hipoglicemii apar în cursul nopţii.

La pacienţii cu un control metabolic deficitar cu o carenţă relativă de insulină, în hiperglicemie-efortul fizic prelungit şi intens nu numai că agravează hiperglicemia ci antrenează şi o stare de cetoză.

4. Absorbţia neregulată (inconstantă) a insulinei injectate subcutanat, nereproductibilă de la o zi la alta.

Absorbţia insulinei din ţesutul celular subcutanat variază de la o regiune la alta fiind un factor suplimentar în modificările glicemice imprevizibile. Din acest motiv se recomandă efectuarea injecţiei în aceeaşi zonă (I.R.- abdomen, I.I.- coapsă) schimbând numai punctul de injecţie. În cazul în care copilul este mic, suprafaţa disponibilă injecţiei este prea mică pentru a evita injecţiile prea apropiate, injecţiile se pot efectua, în acest caz, prin rotaţie dar respectând în acelaşi moment al zilei-aceeaşi zonă (exemplu: dimineaţa-abdomen, prânz-fese, seara-coapse).

În caz de lipodistrofie, sau în caz de deficit de vascularizaţie în zona în care s-a făcut injecţia (baie rece, deshidratare etc.) resorbţia insulinei este deficitară putând antrena variaţii de la o zi la alta ce pot ajunge la 30-70% din doza injectată.

Uneori pot apărea variaţii individuale importante în viteza de resorbţie a insulinei, mai ales a celei intermediare, greu de explicat sau de prevăzut.

5. O educaţie specifică insuficientă (cu carenţe) despre diabet a copilului şi a familiei poate să fie la originea dezechilibrului glicemic.

6.Anomalii ale contrareglării

La pacientul cu diabet, un exces de hormoni de contrareglare (catecolamine, GH, cortizol, glucagon) poate fi cauza instabilității glicemice.

Unii copii au o reacție mai intensă hormonală în perioadele de stres emoțional, infecțios. Notarea la rubrica de observații a tuturor evenimentelor ce pot determina variații hiperglicemice (emoții, examen, teză, test, febră etc.) ne permite corelarea hiperglicemiei cu aceste evenimente.

7.Existența unei afecțiuni organice concomitente este un factor de instabilitate metabolică.

Cele mai frecvente afecțiuni pe care le putem întâlni și care pot fi cauză de instabilitate glicemică sunt:

- infecție cronică: infecții dentare, angine streptococice, lambliază, adenoidită subacută sau cronică, amigdalită cronică hipertrofică etc.
- afecțiune endocrină: tiroidită Hashimoto, hipotiroidism, boală Adison;
- maldigestie, malabsorbție în cadrul unei celiakii, parazitoze, mucoviscidoză etc.

8.Factori imunologici

Anticorpii antiinsulină exogenă pot lega insulina circulantă; prin formarea complexelor antigen-anticorp se modifică disponibilitatea de insulină pentru organele țintă și se induce în acest fel un anumit grad de instabilitate glicemică. Numărul bolnavilor cu astfel de anticorpi precum și titrul de anticorpi s-a redus după introducerea insulinelor umane.

Din complexele antigen-anticorp, insulina este eliberată după un interval neprevizibil, moment în care se produce o hipoglicemie ce nu poate fi explicată prin mecanismele obișnuite. Dozarea anticorpilor antiinsulinici arată existența lor într-un titru crescut.

9.Factori psihologici

După eliminarea tuturor cauzelor organice, se poate lua în discuție situația psihosocială a pacientului și a familiei.

Important în tratamentul diabetului la copil și adolescent este nu numai cunoașterea problemelor legate direct de diabet (respectarea tratamentului, autocontrolului, gradul de educație specifică etc.) ci și cunoașterea, înțelegerea problemelor psihologice, familiale și școlare.

Fiecare diabetolog pediatru are în memoria sa cazuri care, pe baza unor situații psihosociale anormale, și-au determinat hipoglicemii severe (hipoglicemia factitia) sau come cetoacidotice. Imaginația acestor bolnavi cu tulburări de comportament, dar care au, concomitent și o instrucție asupra diabetului este foarte bogată: schimbarea preparatelor insulinice, ascunderea de flacoane de insulină din care își administrează pe ascuns, introducerea de apă în flacoanele de insulină, trișarea la efectuarea autocontrolului, omiterea intenționată a meselor, a injecțiilor de insulină etc. Uneori, este de-a dreptul greu de imaginat și, și mai greu de obținut, o recunoaștere a manipulărilor pe care le-au făcut.

Bolnavul își poate induce variațiile glicemice fără să existe un motiv clar pentru această atitudine sau cel mai ades însă există un comportament manipulator. El își

realizează variaţiile glicemice cu un scop anume: câştigarea atenţiei părinţilor, a personalului medical, absentarea de la şcoală etc.

Rolul psihologului cu cunoştinţe de profil în aceste situaţii este deosebit de important şi uneori este necesară şi intervenţia unui psihiatru. Câteodată, în spatele acestor manipulări există o încercare inconştientă de suicid (tanatofilie).

În concluzie, diabetul labil ("brittle diabetes") în concepţia pediatrilor diabetologi este rar întâlnit. Diabetul copilului şi adolescentului, în comparaţie cu al adultului, este mai greu de echilibrat.

În cazul unei labilităţi excesive, trebuie căutată întâi o cauză organică, rămânând prin excludere, în final, posibilitatea unei determinări psihosociale.

Cauza instabilităţii glicemice poate fi totuşi cel mai ades depistată printr-o anamneză amănunţită, răbdătoare, printr-o cunoaştere a anturajului, a modului de viaţă şi după un examen psihologic minuţios. Majoritatea pacienţilor îşi ameliorează controlul metabolic printr-o mai bună înţelegere a bolii, a tratamentului necesar.

Diagnosticul de diabet labil (instabil) este un diagnostic de excludere. El include numai bolnavii cu diabet care prezintă fluctuaţii extreme şi frecvente ale glicemiei, a căror cauză nu poate fi evidenţiată.

Spitalizarea se propune în următoarele două circumstanţe:

- nu se poate evidenţia ambulator cauza instabilităţii (labilităţii) glicemice
- nu se obţine efectul terapeutic scontat prin corectarea cauzei considerată a fi la baza variaţiilor glicemice.

În decurs de câteva zile se pot corecta erorile evidenţiate în tratament, se poate stabili diagnosticul unei afecţiuni concomitente, glicemiile se efectuează cu regularitate, se adaptează dozele de insulină, se corectează greşelile alimentare şi fiecare atitudine, schimbare se discută cu pacientul şi familia.

În cazul în care echilibrul glicemic nu este obţinut sunt necesare investigaţii speciale: dozare de hormoni contrareglatori, dozare de anticorpi antiinsulinici, explorarea funcţiei tiroidiene etc.

În momentul externării, medicul trebuie să găsească soluţii pentru ca reântoarcerea la domiciliu să nu determine a recădere în dezechilibrul metabolic

Bibliografie

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Publ,1987, in Chicago-London

VIII. INTEGRAREA SOCIALĂ ŞI PROFESIONALĂ A COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1

MONICA MĂRĂZAN, IOANA MICLE

La externarea din spital după debutul DZ, copilul se reîntoarce în mediul familial.

Întoarcerea acasă este un moment de bucurie, dar generează şi o stare de anxietate familiei, care se confruntă cu responsabilitatea tratamentului.

1. Familia

Familia reprezintă mediul în care copilul îşi petrece aproape tot timpul, este locul ce oferă siguranţă, căldură sufletească, sprijin material şi moral.

Odată cu momentul externării copilul şi familia sunt principalii şi singurii responsabili ai terapiei DZ.

Primirea în familie se va desfăşura în mod firesc, cu calm, înţelegere şi pe cât posibil fără exteriorizarea temerilor părinţilor.

Cu toate problemele dificile pe care le ridică tratamentul diabetului, familia este şi trebuie să rămână pilonul de sprijin al fiecărui membru al ei. În acest cadru se vor perfecţiona noţiunile de educaţie medicală practice şi teoretice însuşite pe timpul spitalizării.

2. Mediul şcolar

Copilul şi adolescentul cu DZ este asemeni celorlalţi colegi de clasă. Diabetul zaharat creează probleme suplimentare de îngrijire a sănătăţii şi, astfel, probleme de adaptare ale copilului la noua situaţie. Cu toate acestea, exigenţele anterioare, referitoare la performanţele şcolare ale copilului, trebuie să fie menţinute şi după reîntoarcerea acestuia în mediul social şi şcolar din care face parte.

2.1 Grădiniţa

Frecventarea grădiniţei trebuie încurajată pentru copilul care are DZ.

Părinţii trebuie sfătuiţi în acest sens, cu atât mai mult cu cât copilul a fost la grădiniţă înaintea debutului DZ. Precauţiile ce trebuie luate în această situaţie sunt: informarea educatorului asupra alimentaţiei şi a interdicţiei dulciurilor, prezentarea/ explicarea semnelor de hipoglicemie şi a atitudinii corecte pentru remedierea acestora.

Părinţii trebuie să furnizeze educatorului repere telefonice - serviciu, spital - pentru a putea fi apelaţi în caz de urgenţă.

2.2 Şcoala

Profesorii, educatorii şi medicul şcolar trebuie înştiinţaţi de către familie asupra unor probleme ce pot interveni în timpul orelor de clasă (vezi scrisoarea metodologică). Se insistă asupra: orarului meselor, a momentului injecţiilor şi a incidentelor hipoglicemice. Este recomandabil ca profesorul să permită, chiar în timpul orelor, alimentaţia, consumul de lichide, utilizarea toaletei; în situaţii deosebite, chiar suspendarea verificării cunoştinţelor (fără a exagera).

Corpul profesoral trebuie informat, cu acordul familiei, asupra existenţei în clasă/ şcoală a unui copil cu diabet şi a măsurilor medicale/organizatorice pe care le impune o situaţie de urgenţă.

Sub motivul DZ, uneori copilul şi adolescentul încearcă să-şi scuze unele reacţii sau omisiuni şcolare şi să caute clemenţă din partea educatorilor.

Valorizarea justă a copilului şi raportarea sa la situaţia anterioară debutului diabetului reprezintă o problemă deosebit de importantă.

Revenim asupra menţinerii exigenţelor legate de performanţele şcolare, deoarece pot exista două tendinţe:

- copilul caută să "profite" de faptul că are diabet, folosindu-se de starea sa de sănătate pentru a *obţine rezultate şcolare mai bune, prin indulgenţă,*
- copilul ambiţios şi conştiincios, care îşi cunoaşte capacităţile şi se apreciază judicios, realizează că performanţele sale şcolare - la un moment dat – sunt mai mici şi consideră că *este recompensat suplimentar doar pentru că are diabet,* ceea ce îl poate nemulţumi, umili sau îi poate atrage dezaprobarea colegilor.

Performanţele şcolare nu sunt influenţate în mod direct de apariţia acestei probleme de sănătate cu unele excepţii: starea de depresie, de refuz în acceptarea bolii, tulburările de adaptare pe plan psihic la noile condiţii.

Capacităţile cognitive şi aplicative ale copiilor şi adolescenţilor cu diabet sunt superpozabile cu ale celorlalţi copii. Disciplina impusă de tratamentul diabetului îl face pe copil mai matur, mai ordonat, mai responsabil contribuind la obţinerea unor performanţe şcolare superioare.

Echipa medicală încurajează familia în ideea de a informa anturajul copilului asupra DZ şi a îngrijirilor ce trebuie acordate acestuia, dar decizia şi momentul comunicării acestora rămân la latitudinea familiei.

Recomandări formulate pentru colegi/educatori/corp profesional:

- integrarea/ reintegrarea copilului cu DZ tip 1 în mediul social trebuie efectuată cu înţelegere, căldură, prietenie,
- evitarea oricăror forme de compătimire,
- limitarea, excluderea din vocabularul curent a unor apelative precum *"diabetic"* putând fi receptate ca peiorativ (copil cu diabet, nu diabetic, copil cu ochelari, nu ochelarist),
- se permite alimentaţia, utilizarea toaletei, efectuarea injecţiei de insulină (chiar în timpul orelor),

- în situații de hipoglicemie se acordă ajutor pentru remedierea acestora prin administrarea de băuturi dulci, zahăr iar în situații de urgență se anunță telefonic familia și/sau medicul curant,
- *păstrarea exigențelor în domeniul performanțelor școlare, recompensarea justă a răspunsurilor, la fel ca în perioada anterioară debutului DZ,*
- încurajarea participării la activități educative, distractive, competiționale - intelectuale și sportive, ca în perioada anterioară.

3. Cămin – spital (centre rezidențiale)

Copiii și adolescenții cu DZ tip 1, care nu se pot îngriji la domiciliu din motive sociale, economice, familiale, pot avea, ca ultimă soluție, internarea într-un cămin – spital (Hürter, Quentin).

Cauzele principale ce impun internarea copiilor în cămine – spital sunt următoarele:

3.1. Cauze sociale (ce nu permit asigurarea tratamentului la domiciliu)

determinate de:

- copil orfan (de ambii părinți),
- familia uniparentală(prin deces al unuia dintre părinți sau prin divorț),
- familia angrenată permanent în activitate (ce nu-și poate supraveghea activ copiii la domiciliu)- părinți ce lucrează în tură, activitate foarte solicitantă la serviciu,
- familia cu intelect limitat (ce nu înțelege boala și nu-și poate asuma responsabilitățile tratamentului la domiciliu),
- famila în care se consumă frecvent alcool sau droguri.

3.2. Cauze psihologice –reprezentate de:

- dificultăți de acceptare a bolii de către familie,
- refuzul tratamentului,
- conflicte familiale,
- familie dezorganizată sau hiperprotectoare.

3.3. Cauze medicale:

- metabolism labil, DZ dificil de echilibrat,
- complicații ale DZ,
- existența unui handicap multiplu.

În acest sens, sunt de menționat căminele spital existente în Franța (" Les Terrasses" – Niort) și în Germania (" Diabetiker -Jugendhaus" Hinrichssegen, Bruckmühl- Hinrichssegen).

Copiii sunt supravegheați - din punct de vedere medical - de o echipă specializată (medici, asistente, pedagogi, psihologi) și sunt școlarizați. Durata medie a unei

spitalizări este cea a unui an şcolar. Paralel cu procesul de învăţământ se efectuează educaţia medicală adaptată vârstei copilului şi capacităţii sale de înţelegere a problemelor medicale.

Experienţa câştigată în acest sistem de supraveghere a copiilor cu DZ tip 1 a reprezentat o "şcoală" de formare şi informare a personalului medical (asistente, infirmiere, medici).

La sfârşitul unui sejur (an şcolar) , o parte din copii (majoritatea celor mari) sunt apţi de a se trata la domiciliu iar copiii mici (care nu sunt capabili să-şi supravegheze corect tratamentul şi care au nevoie de ajutorul anturajului) sunt sfătuiţi să se reinterneze în centru. Decizia de a reveni în centru se ia împreună cu medicul curant, familie şi copil.

Internarea în cămine – spital nu poate suplini viaţa de familie, dar poate constitui o variantă (limitată ca timp) pentru realizarea tratamentului corect al DZ şi şcolarizarea copilului.

Absenţa unui astfel de cămin-spital în România determină internarea repetată, de lungă durată, în spitale a copiilor şi chiar a adolescenţilor cu probleme sociale, psihologice, medicale deosebite. În condiţii de spital creşte riscul infecţiilor intercurente şi este compromisă integrarea socio-profesională la vârsta de adult prin faptul că nu se poate asigura şcolarizarea lor normală.

4. Vacanţele

Copilul cu diabet îşi poate petrece vacanţele atât cu familia, cât şi cu prietenii şi colegii de şcoală.

Excursiile şi taberele şcolare nu trebuie evitate. Astfel, copilul nu se simte stigmatizat, izolat de ceilalţi de vârsta sa.

4.1. Drumeţiile, excursiile efectuate cu colegii trebuie încurajate dar şi pregătite din timp având următoarele *precauţii:*

- informarea educatorului/ profesorului de existenţa unui copil cu diabet ;
- acordul profesorului de a lua în grup copilul cu diabet (în clasele mici este recomandată participarea unuia dintre părinţi la această activitate) ;
- furnizarea unor noţiuni despre tratament şi corecţia hipoglicemiei;
- furnizarea unor repere telefonice pentru situaţii de urgenţă (părinţi, spital, medic curant).

4.2. Taberele medicale pentru copiii cu DZ au menirea de a efectua, pe parcursul vacanţei, în cadrul "şcolii de diabet", un program structurat de lecţii medicale, ce au ca scop însuşirea/ perfecţionarea noţiunilor teoretice şi practice dar totodată petrecerea timpului liber alături de alţi copii cu aceleaşi probleme de sănătate.

A. Istoric

Prima tabără pentru copiii cu DZ tip 1 a fost organizată în anul 1925, în SUA, statul MICHIGAN. În anii 50, prof. H. Lestradet (Paris-Franţa) şi R. Francois (Lyon-Franţa) au introdus în planul terapeutic adaptarea dozelor de insulină potrivit autocontrolului urinar pluricotidian. Această revoluţie terapeutică a stat la baza organizării primei tabere pentru copiii cu DZ tip 1 în Europa (Franţa), în anul 1953. Ulterior, acestea au fost organizate şi în alte ţări europene - Belgia, Anglia, precum şi în Extremul Orient - Japonia.

Preluând atitudinea terapeutică franceză, în anul 1980, prof.dr.doc.Louis Ţurcanu (şeful Clinicii Pediatrie I Timişoara) şi prof.dr. Gheorghe Băcanu (şeful Clinicii Medicale III Timişoara) au organizat, în judeţul Timiş, prima tabără medicală cu caracter naţional pentru copii şi adolescenţi cu diabet.

Singulare în acel moment, taberele medicale pentru copiii cu DZ tip 1 s-au organizat după 1990 şi în alte zone ale ţării (Bucureşti, Craiova, Bacău, Sibiu).

B. Obiective

Taberele se adresează atât pacientului, cât şi personalului medical. Părinţii beneficiază în acest timp de un adevărat concediu fiind degrevaţi de responsabilitatea terapiei DZ.

Pentru copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1, ele însumează trei obiective majore: medical - educativ, psihologic şi social.

Obiectivul medical-educativ presupune un tratament corect prin autocontrol pluricotidian (glicozurie, cetonurie, glicemie) cu adaptarea dozelor de insulină şi un bilanţ clinico-biologic. Educaţia medicală se orientează pe probleme specifice de diabet, efectuându-se cursuri zilnice, diferenţiate pe grupe de vârstă (8-12 ani şi 13-18 ani).

La grupa de vârstă 8-12 ani, se urmăreşte însuşirea unor noţiuni teoretice (minime) şi se insistă asupra problemelor practice privind: tehnica injecţiilor de insulină, autocontrolul urinar şi glicemic, completarea carnetului de tratament, ajustarea corectă a dozelor de insulină conform rezultatelor înscrise în carnet şi asupra recunoaşterii semnelor de hipo-hiperglicemie şi a corecţiei lor imediate, noţiuni despre alimentaţie (alimente permise, interzise, efectuarea unui plan alimentar).

Pentru grupa de vârstă 13-18 ani, lecţiile au un grad crescut de dificultate. Informaţiile de fiziopatologie se situează pe prim plan, alături de noţiunile despre complicaţiile cronice şi perspectivele terapeutice, atitudinile practice fiind deja cunoscute. Noţiunile de alimentaţie sunt perfecţionate ţinând seama de existenţa evenimentelor aniversare şi de mesele consumate de copii în afara familiei. Se insistă asupra echivalenţelor glucidice, asupra prudenţei în ceea ce priveşte consumul de băuturi alcoolice şi riscul hipoglicemiilor.

Se subliniază importanţa autocontrolului pluricotidian (urinar şi sanguin), a adaptării concomitente a dozelor de insulină potrivit rezultatelor obţinute şi notarea acestora cu corectitudine în carnetul de tratament.

Obiectivul psihologic. În tabere, copiii "evadează" din mediul lor cotidian familial, adesea hiperprotector, câştigând încredere în propriile forţe şi dobândind din ce în ce mai multă autonomie decizională.

Obiectivul social. Convieţuirea pe parcursul taberei alături de alţi copii care au acelaşi numitor comun - "diabetul" - conferă participanţilor o notă de optimism, de încredere şi speranţa "că *nu sunt singuri*" şi realizează în acest mod integrarea lor socială.

Pentru echipa medicală, tabăra îndeplineşte două obiective majore: de pregătire profesională şi de cercetare medicală.

Tabăra reprezintă o adevărată "şcoală de diabet" şi pentru cadrele medicale contribuind la formarea personalului (medici, asistente, educatori, psihologi, studenţi la medicină) ce îngrijeşte aceşti copii. Totodată este un prilej de a efectua studii clinice, bio/paraclinice, psihologice şi terapeutice, pe un grup mai mare de copii urmărind particularităţile de evoluţie ale acestora.

C. Utilitatea taberei

Din punct de vedere al *educaţiei medicale* se evaluează cunoştinţele acumulate pe parcursul taberei, copiii completând chestionare cu întrebări multiple (la începutul şi sfârşitul acesteia).

Biologic se efectuează autocontrolul urinar şi sanguin (pluricotidian), se determină fructozamina, hemoglobina glicozilată (HbA1c) şi bilanţul lipidic.

Terapeutic se compară eficienţa multitudinii schemelor de insulinoterapie utilizate. *Tratamentul corect* - în viziunea copiilor - are o gamă largă de motivaţii:

- o obligaţie pentru 69% din copiii de 8-12 ani şi 38% pentru cei de 13-18 ani;
- plăcerea pe care o fac medicului 80% la copiii de 8-12 ani şi 60 %, 13-18 ani;
- a-i mulţumi pe părinţi în 75% la copiii de 8-12 ani şi 60% la cei de 13-18 ani;
- speranţa unei stări de bine în viitor - pentru 80% din copiii ambelor grupuri şi pentru o stare de bine momentană la 88% (8-12 ani) şi 15% - 13-19 ani.

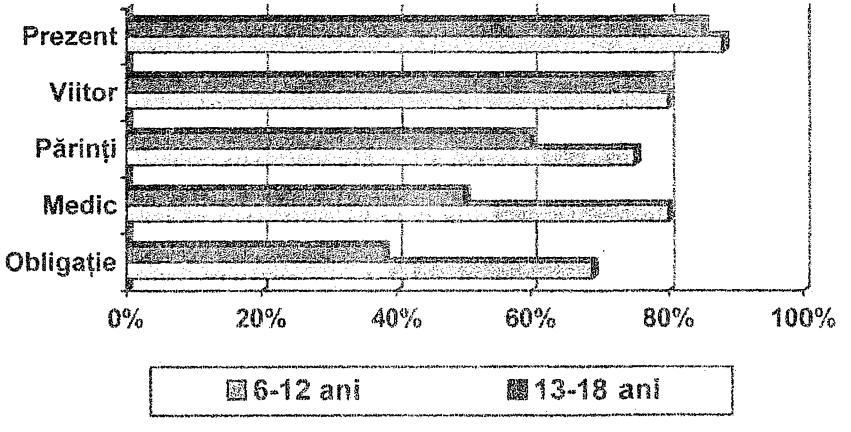


Fig. 16.9. Motivaţia tratamentului corect la copilul şi adolescentul cu DZ tip 1

Psihologul (de care dispunem în ultimii trei ani) completează profilul psihologic al copiilor.

D. Avantaje şi dezavantaje

Avantajul taberelor decurge din îndeplinirea obiectivelor medicale, psihologice şi sociale.

În tabără, copilul poate învăţa - de la adolescenţii nonconformişti şi deprinderi alimentare negative cu compensarea lor terapeutică prin supliment insulinic, precum şi falsificarea carnetului de tratament.

Taberele medicale pentru copiii cu DZ tip 1 sunt utile, maturizează copilul şi îl fac responsabil al atitudinilor sale faţă de recomandările terapeutice.

Concluzii:

- taberele sunt "şcoli de diabet" pentru pacienţi;
- tabăra este prilej de maturizare şi responsabilizare a copiilor faţă de regulile şi importanţa tratamentului corect;
- în tabără:
  - se însuşesc noţiuni teoretice şi practice despre diabet;
  - se leagă prietenii;
  - se petrece o parte din vacanţă în mod plăcut alături de alţi copii cu aceleaşi probleme;
  - se realizează o autonomie decizională progresivă faţă de tratament;
- taberele au rol important înformarea personalului medical;
- oferă prilej de cercetare medicală.

5.Centrul medical pentru copii şi adolescenţi cu DZ tip 1-Buziaş (judeţul Timiş)

"Centrul medical pentru copii şi adolescenţi cu DZ tip 1"- a fost construit de **"Fundaţia Cristian Şerban"** între anii 1992-1997.

Funcţionează ca o secţie clinică exterioară a Spitalului Clinic nr.1 Judeţean Timişoara.

Are o capacitate de 40 de locuri şi beneficiază de personal medical (medici, asistente), psiholog, precum şi de mijloace de educaţie medicală şi investigaţii biologice.Sunt acceptaţi copii, adolescenţi şi tineri până la 25 de ani cu DZ tip 1 precum şi copii mici însoţiţi de mamele lor.

Centrul funcţionează pe toată perioada anului în serii a câte 18 zile.

6. Activitatea sportivă

Copilul este încurajat să participe, alături de ceilalţi, la activităţi sportive diverse.
Copilul trebuie să-şi cunoască foarte bine şi să-şi adapteze (potrivit vârstei)

propriul tratament în condiţiile unui exerciţiu fizic . Activitatea sportivă competiţională se desfăşoară cu acordul profesorului care trebuie să fie înştiinţat asupra precauţiilor terapeutice.

Nu se recomandă acordarea, doar pe motivul diabetului, a scutirilor de educaţie fizică.

7. Permisul de conducere

Adolescenţii peste 18 ani pot poseda permis de conducere auto (categoria A, B).

În fişa medicală – ce se completează la întocmirea dosarului – se menţionează prezenţa DZ şi starea evolutivă a acestuia, printr-o adeverinţă medicală din partea medicului curant. În România nu există o legislaţie care să interzică obţinerea permisului de conducere pentru personele cu DZ. În acest sens este necesară o precizare concordantă cu a celorlalte ţări.

Nu se admite statutul de şofer profesionist persoanelor cu DZ tip 1.

8. Profesia

Perioada adolescenţei este importantă pentru alegerea profesiei care să corespundă cât mai bine aspiraţiilor individuale şi rigorilor impuse de boală.

Acest subiect este abordat – în mod gradat – cu prilejul consultaţiilor periodice din ambulatoriu.

Rolul medicului precum şi a întregii echipe medicale este de a călăuzi tânărul spre activităţi care să nu-i pericliteze viaţa şi sănătatea, pe care să le efectueze cu plăcere dar, în acelaşi timp, să existe condiţii pentru respectarea tratamentului.

Orientarea profesională – se face pe cât posibil – spre profesii intelectuale sau care nu presupun o activitate fizică intensă şi nu pun în pericol viaţa pacientului şi/ sau a altor persoane.

Profesii recomandate: în învăţământ (educator, pedagog, învăţător, profesor), medicale (infirmieră, asistent medical, medic, registrator medical), în cercetare, tehnice (inginer, economist), juridice (avocat, procuror, judecător), artistice (pictor, sculptor, arhitect), psiholog, sociolog, alte profesii(secretară, lucrător comercial, muncitor în industria uşoară).

Se contraindică profesiile care pun viaţa în pericol (atât a pacientului cât şi a altor persoane) : şofer profesionist, mecanic de locomotivă, aviator, electrician pe linii de înaltă tensiune.

De asemenea, există ***profesii nerecomandate*** întrucât suprasolicită analizatorul vizual (ceasornicar, brodăreasă) sau oferă tentaţii pentru încălcarea alimentaţiei recomandate (cofetar, bucătar).

În cadrul specializărilor medicale se contraindică specialitatea de chirurgie (risc vital pentru pacient în caz de hipoglicemie, stres psihic major şi uneori ore întregi de

activitate operatorie) şi specialitatea de bacteriologie, infecţioase (risc infecţios permanent, mai mare decât în alte specialităţi).

O mare parte din copiii şi adolescenţii cu diabet sunt atraşi de profesii medicale. În Franţa, H. Lestradet citează că din 1375 de copii diabetici 13,7% au îmbrăţişat profesii medicale (faţă de un procent de 3% din populaţia generală).

9. Căsătoria

Căsătoria este o opţiune personală, la fel cum este şi aceea de a avea copii.

Partenerul/partenera trebuie să cunoască toate rigorile pe care le impune îngrijirea bolii precum şi posibilele probleme medicale ce pot surveni în timp (pierderea sarcinii la femeia gravidă, impotenţă la bărbat, complicaţiile cronice).

În ceea ce priveşte cuplul, se pot distinge două posibilităţi:

- *căsătoria între persoane ce au diabet* ceea ce presupune un plus de înţelegere şi împărtăşire a aceloraşi probleme de sănătate. Decizia cuplului de a avea copii presupune o mai bună conştientizare a riscurilor existente: declanşarea sau agravarea complicaţiilor DZ datorită sarcinii şi creşterea riscului descendenţilor pentru această boală ;
- *căsătoria cu persoane ce nu au diabet* ceea ce ar favoriza răspândirea genelor predispozante pentru DZ.

10. Sarcina

Se apreciază că sarcina la pacienta cu DZ tip 1 durează 12 luni. Primele trei luni reprezintă "faza de preconcepţie".În această perioadă se efectuează un bilanţ clinico-biologic şi se modifică (dacă este necesar) planul terapeutic. Sarcina este programată în condiţiile unui bun echilibru metabolic. Următoarele nouă luni sunt reprezentate de "sarcina propriu-zisă" ce trebuie supravegheată periodic.

Nou–născutul din mamă cu DZ tip 1 prezintă riscuri malformative şi metabolice proporţionale cu gradul dezechilibrului glicemic al mamei.

Rezumat

- întoarcerea acasă, după debutul DZ tip1 este un moment de bucurie, dar generează şi o stare de anxietate familiei care se confruntă cu responsabilitatea tratamentului;
- în cadrul familiei se perfecţionează noţiunile de educaţie medicală(practice şi teoretice) însuşite pe timpul spitalizării;
- trebuie încurajată frecventarea grădiniţei luând toate măsurile de precauţie necesare (informarea educatorului asupra existenţei unui copil cu diabet în grupă, repere telefonice ale părinţilor, ale medicului curant, ale spitalului);
- capacităţile cognitive ale copilului cu diabet sunt superpozabile celorlalţi copii iar valorizarea trebuie efectuată corect;

- corpul profesoral trebuie informat asupra existenţei unui copil cu diabet în clasă/şcoală şi a măsurilor medicale/organizatorice pe care le impune o situaţie de urgenţă;
- internarea în cămine-spital nu poate suplini viaţa de familie, dar poate constitui o variantă (limitată în timp) pentru realizarea tratamentului corect al DZ şi şcolarizarea copilului;
- copilul cu diabet îşi poate petrece vacanţele atât cu familia, cât şi cu prietenii şi colegii de şcoală;
- taberele medicale au menirea de a efectua, pe parcursul vacanţei, în cadrul şcolii de diabet, un program structurat de lecţii medicale ce au ca scop însuşirea/perfecţionarea noţiunilor teoretice şi practice concomitent cu petrecerea timpului alături de alţi copii cu aceleaşi probleme de sănătate;
- activitatea sportivă este permisă şi încurajată necesitând cunoaşterea adaptării tratamentului in condiţiile efortului fizic;
- adolescenţii peste 18 ani pot poseda permis de conducere auto;
- alegerea profesiei trebuie să corespundă cât mai bine aspiraţiilor individuale, rigorilor impuse de boală şi să nu pericliteze viaţa pacientului sau a altor persoane.

Bibliografie

Brink S.J. –Diabetes Camping and Youth Support ProgramsI-Pediatric Endocrinology a clinical guide, Lifschitz Marcel Dekker Inc. 1996 :671-676.

Cahane M.-Dans les maisons de vacances de l'AJD, BulletinAJD (supplement),2000,1,11-17.

Cahane M.-L'ecole et le diabete,Reunion Nationale le 21 Novembre 1999 a la Maison de Chimie a Paris, Bulletin AJD,1999,43,4:32.

Francois R., Lestradet H. –Le devenir socio-professionnel de l'enfant et de l'adolescent diabetiques, Ann.Pediatr (Paris),1991,38,4:285-288.

Gillet P., Beaufrere B., Asenjo-Ramis S., Francois R. – la vie quotidienne du jeune diabetique insulinoprive. Insertion scolaire, sociale et professionnelle, Sem.Hop.paris, 1987,63,15:1186-1193.

Jaouen J.P.- Les parents et l'insertion scolaire, Bulletin AJD 1999,43,2:37

Lestradet H.- Devenir socioprofessionnel, Czernikow P., Dorchy H. Diabetologie pediatrique, Doin Editeurs, Paris, 1989:387-393.

Merot Josiane –Objectifs d'education pour les enfants de 3 a 9 ans, Bulletin AJD,1997,41,1:7.

Micle Ioana, Sabău I., Nedici Monica- Educaţia diabetologică, factor terapeutic în pediatrie,Pediatria,1993,XLII,2:73-77

Micle Ioana, Sabău I.,Mărăzan Monica, Pop Elena,Neaţu Cornelia- Strategii posibile pentru îmbunătăţirea tratamentului diabetului zaharat la copil şi adolescent prin implementarea Declaraţiei de la Kos, Pediatria,1995, XLIV,4:131-134.

Micle Ioana, Sabău I.,Nedici Monica,Dabelea Dana- Utilitatea taberei de vară pentru copiii diabetici în tratamentul diabetului insulino-dependent,Pediatria,

1993,XLII,4:69-77.

Micle Ioana, Sabău I.,Patap Carmen, Mărăzan Monica, Pop Elena- Tabăra copiilor diabetici- evaluarea progreselor după XV ediţii,Pediatria,1996, XLV:249-253

Munteanu Anca –Psihologia copilului şi a adolescentului ,Editura AugustaTimişoara1998.

Quentin Cl.- Reflexions sur le fonctionnement d'un etablissement pour jeunes diabetiques,Ann.Pediatr.(Paris),1991,38.4:268-276.

Robert J.J. - Reunion Nationale le 15 Novembre – Bulletin AJD,1998,42,4:21-30.

Valensi P.- La femme diabetique, Bulletin AJD,1993,38,1:5-8.

Vias Marthe-Enquete sur l'insertion scolaire et professionnelle- Bulletin AJD,1999,43,2:22.

Vokaer A., Dorchy H.- Contraception, grossesse, naissance chez la jeune femme diabetique,Bulletin AJD,1999,43,2:8-10.

IX. CONTRACEPŢIA LA ADOLESCENTELE DIABETICE

BRIGITTE HRUBARU

Problematica unei contracepţii eficace şi bine tolerată este destul de dificilă la adolescenta cu diabet. Nu există dubii că apariţia unei sarcini nedorite sau imposibilitatea de a duce "o viaţă sexuală normală" sunt de natură a compromite grav echilibrul psihoafectiv al tinerei fete cu diabet, deja afectată de această patologie cronică.

În altă ordine de idei, planificarea naşterilor şi programarea sarcinilor se înscriu ca obiective prioritare în perspectiva diminuării malformaţiilor congenitale şi a morbidităţii materne şi perinatale.

La imperativele evidente de eficacitate şi acceptabilitate a metodelor contraceptive utilizate se adaugă cel al absenţei efectelor secundare susceptibile de a perturba echilibrul metabolic sau de a creşte riscul complicaţiilor diabetului.

1. Contracepţia hormonală

Un capitol considerabil a fost consacrat efectelor metabolice ale contraceptivelor orale şi complicaţiilor lor cardiovasculare, ca de exemplu tromboemboliile venoase, infarctul de miocard, accidentele vasculare cerebrale şi HTA.

S-a ajuns la un consens în a considera că, contraceptivele orale nu constituie prin ele însele un factor independent de risc primar al acestor complicaţii. Ele acţionează mai degrabă ca şi cofactori, amplificând unul sau altul din factorii preexistenţi de risc crescut al patologiei vasculare, bine cunoscuţi cum ar fi: fumatul, vârsta, HTA, hiperlipidemia şi DZ.

Riscul de morbiditate şi mortalitate legat de accidentele vasculare ischemice este bine documentat la pacientele diabetice. în ciuda eforturilor susţinute, insulinoterapia de substituţie este adeseori incapabilă de a restaura homeostazia metabolică perfect normală. Alterările metabolice pot persista în grade diferite şi combinaţii variabile: hiperglicemie, cetonemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie.

Efectul glucozei şi al insulinei asupra pereţilor vasculari şi a celulelor endoteliale este important de menţionat. Diferitele studii epidemiologice sugerează că intoleranţa la glucoză şi hiperinsulinismul cronic pot, la fel ca şi DZ, determina un risc potenţial crescut de morbiditate şi mortalitate prin complicaţii cardiovasculare.

1.1. Efectele metabolice ale contraceptivelor orale

Nu cu mult timp în urmă, DZ era considerat o contraindicaţie relativă a contraceptivelor orale combinate (estroprogestative). La pacientele cu diabet progestativele minidozate în priză continuă şi dispozitivul intrauterin (DIU) au fost şi rămân metodele contraceptive cele mai utilizate. La ora actuală, o înţelegere mai bună a efectelor metabolice proprii estrogenilor (consideraţi iniţial ca responsabili

unici ai complicaţiilor vasculare şi consideraţi în mod greşit diabetogeni) şi cunoaşterea mai detailată a efectelor secundare ale progesteronului, justifică reevaluarea acestei atitudini. Reevaluarea raportului risc/beneficiu a diferitelor metode contraceptive este mai importantă decât progresele farmacologice ale progestativelor, iar disponibilitatea contraceptivelor orale combinate minidozate a permis restrângerea principalelor contraindicaţii.

A. Metabolismul glucidic

Estroprogestativele sau progestativele simple folosite ca şi contraceptive modifică metabolismul glucidic determinând scăderea toleranţei la glucoză, hiperinsulinism şi creşterea rezistenţei periferice la insulină. Nu putem însă constata apariţia mai frecventă a DZ clinic manifest la femeile ce utilizează contracepţie hormonală. Diabetul zaharat clinic manifest apărut sub tratament hormonal se datorează unor factori de risc:

- diabet gestational,
- antecedente heredocolaterale de DZ,
- pubertate precoce,
- naşterea unui copil macrosom.

Modificarea toleranţei la glucoză apare precoce din primele zile ale utilizării contraceptivelor orale şi dispare la 1 – 12 luni de la întreruperea tratamentului.

La femeile ce folosesc contracepţia hormonală dacă preexistă un DZ tip 1 insulino-dependent, apare necesitatea creşterii dozei de insulină. Toleranţa scăzută la glucoză se menţine şi după întreruperea tratamentului estroprogestativ la femeile cu diabet zaharat constatat anterior administrării pilulelor.

Pilula ce are ca progestativ norgestrelul are efecte negative marcate asupra metabolismului glucidic, faţă de cea cu norethisteron care nu scade toleranţa la glucoză şi nu induce hiperinsulinismul. Ca urmare minipilula trifazică cu norethisteron va fi preferată în viitor, cel puţin în privinţa efectului asupra metabolismului glucidic.

Contraceptivele orale ce conţin doar progestativ (POP) au efecte minime asupra metabolismului glucidic, dar folosirea lor îndelungată poate determina scăderea toleranţei la glucoză şi o tendinţă la hiperinsulinism, aceste efecte fiind mai mari la pilulele ce conţin levonorgestrel. POP pot fi folosite la pacientele cu diabet, ele nu cresc necesarul de insulină şi nu cresc incidenţa şi severitatea retinopatiei. Sunt de preferat preparatele de tip desogestrel sau gestoden ce modifică favorabil metabolismul lipidic.

B. Metabolismul lipidic

În literatură au fost menţionate şi repercusiunile steroizilor din contraceptive asupra metabolismului lipidic şi asupra riscurilor cardiovasculare ce pot rezulta. Fluctuaţiile colesterolului, ale fracţiunilor sale şi ale trigliceridemiei sunt recunoscute clasic ca factori epidemiologici de risc crescut al accidentelor cardio-vasculare. Contraceptivele orale trifazice şi combinate minidozate nu induc modificări ale profilului lipidic care să justifice abandonarea lor.

Există un larg consens că diminuarea dozei componentei estrogenice şi

progestative determină modificări minime ale profilului lipidic. Estrogenii stimulează sinteza VLDL şi cresc astfel concentraţia plasmatica de trigliceride. Această creştere se însoţeşte de o creştere a HDL colesterolului, care accentuează profilul lipidic de "tip feminin", favorabil din punct de vedere al riscului aterogen. În doze crescute estrogenii acţionează prin creşterea excesivă a trigliceridelor care, la rândul lor, acţionează în sens negativ asupra aparatului cardio-vascular. Progestativele derivate din 19-nortestosteron au efecte opuse, de tip androgenic. Aceste efecte sunt în funcţie de doza şi de activitatea lor biologică mai mult sau mai puţin antiestrogenice. Ei induc o scădere moderată a VLDL şi scăderea concentraţiei plasmatice a trigliceridelor (favorabil) şi o scădere a HDL colesterolului în acelaşi timp cu o creştere a LDL colesterolului. Aceste efecte sunt potenţial aterogene şi sunt corectate în parte de asocierea estrogenilor ce acţionează în sens opus. Putem înţelege astfel nu numai beneficiul ce-l aduce scăderea dozelor, dar şi interesul de a putea dispune de complexe contraceptive în care raportul estrogeni/progesteron este adaptat activităţii biologice a progestagenului folosit.

1.2. Contracepţia la femeile diabetice.

ntr-un studiu relativ vechi asupra a 88 de diabetice s-a evidenţiat o creştere moderată a necesarului de insulină (8-10 ui./24 h) în 17% din cazurile care foloseau contraceptive estroprogestative. Conţinutul în estrogeni al pilulei (50 sau 30 micrograme etinilestradiol) părea să nu joace nici un rol asupra necesarului de insulină. Un alt studiu a arătat o creştere redusă a necesarului de insulină (2,5 ui./24 h) la 7% din pacientele cu diabet sub tratament oral combinat (2,5 mg lynestrenol+50 μg etinilestradiol), în timp ce sub monoterapie progesteronică cu acelaşi progestativ nu s-au constatat aceste modificări. Dozele de progestativ utilizate erau de 5-6 ori mai mari faţă de cele folosite actualmente.

Contraceptivele trifazice şi combinate minidozate nu determină perturbări metabolice, nici ale profilului lipidic al femeilor diabetice astfel tratate. Din acest punct de vedere efectele formulelor trifazice sunt comparabile cu cele ale monoterapiei progestative.

2. Dispozitivele intrauterine (DIU)

Absolut inert pe plan metabolic, DIU au fost foarte utilizate la femeile cu diabet. Există însă şi un procent deloc neglijabil de eşecuri caracterizate prin:

Risc crescut de infecţie utero-anexială (inflamaţii pelvine), dar care nu pare să fie mai mare faţă de femeile nediabetice, atunci când DZ este echilibrat. În cazul puseelor hiperglicemice, acţiunea fagocitară a leucocitelor scade cu diminuarea apărării locale, deci riscul infecţios pare mai crescut.

Acceptabilitate mediocră, mai ales la nuligeste legată de apariţia durerilor şi a tulburărilor de ciclu (metroragii).

Aceste fenomene pot determina extragerea DIU într-un procent de 20% din

cazuri. Complicaţiile infecţioase ale DIU sunt responsabile de sterilitatea tubară, riscul fiind de trei ori mai mare comparativ cu un lot martor ce utilizează alte metode contraceptive. DIU cu levonorgestrel (progestativ) sunt optime la femeile diabetice, concentraţia progestativului fiind scăzută şi nu influenţează metabolismul glucidic. Foarte importante sunt condiţiile de asepsie şi antisepsie la montarea DIU, iar în privinţa eficacităţii aceasta nu diferă faţă de femeile nediabetice. Este însă de preferat ca inserarea unui DIU să se realizeze după încheierea activităţii de procreere.

3. Contracepţia de barieră

La bolnavele cu diabet metodele locale îşi găsesc o largă utilizare, cu atât mai mult cu cât asigură şi protecţia împotriva bolilor transmise pe cale sexuală (BTS), având însă pe de altă parte o eficacitate mai redusă. Metodele de barieră se bazează pe diferite mijloace ce împiedică pătrunderea spermatozoizilor în tractul genital feminin sau ascensionarea lor peste nivelul orificiului extern al colului.

Dintre metodele de barieră amintim:

- metode ce se adresează bărbatului:
  - coitus întreruptus;
  - prezervativul;
- metode ce se adresează femeii:
  - diafragme cervicale;
  - cupole cervicale;
  - bariere mecanice medicamentoase;
  - bureţi vaginali;
  - spermicide.

Dintre metodele mai des folosite amintim:

Coitul întrerupt

Întreruperea coitului înainte de orgasmul barbatului şi ejacularea spermei în exterior a fost o metodă larg folosită. Nu necesită aprovizionare, cheltuieli sau pregătiri. Este nevoie însă de exersare şi un autocontrol important.

Prezervativul

Este o metodă de planificare familială eficientă, lipsită de nocivitate şi reversibilă. Dintre avantaje menţionăm pe lângă prevenirea sarcinii şi o protecţie a femeii şi bărbatului împotriva bolilor cu transmitere sexuală precum şi reducerea riscului transmiterii HIV. Nu are efecte secundare sistemice şi poate fi utilizat corect fără urmărire medicală. De asemenea sunt relativ ieftine. Principala obiecţie este legată de scăderea intensităţii senzaţiilor, întreruperea desfăşurării actului sexual, disconfort prin fricţiune.

Diafragma – este o membrană de cauciuc în formă de cupolă cu un inel extern flexibil. Se plasează între peretele vaginal posterior şi zona posterioara a simfizei pubiene. Poate fi inserată cu 6 ore înainte de contact şi trebuie lăsată pe loc cel puţin 6 ore (nu mai mult de 24 de ore), la introducere folosindu-se şi un gel spermicid. Nu prezintă efecte secundare sistemice.

Poate fi refolosită, de aceea se spală dupa extracţie cu apă şi săpun, se usucă şi se păstrează în cutie închisă. Folosită cu un spermicid poate constitui o metodă de protecţie împotriva BTS.

Spermicidele – sunt substanţe chimice ce inactivează spermatozoizii în vagin înainte de a urca în tractul genital superior. Se utilizează la fiecare contact sexual, iar spălăturile după contact se fac după 6 ore.

4. Sterilizarea chirurgicală

Această metodă nu intră în discuţie la adolescentele cu diabet, ci la cele care şi-au constituit familia, în această situaţie fiind de cea mai mare importanţă.

Practic:

Cu condiţia respectării unei precauţii minime în selectarea pacientelor cu diabet (sub 35 de ani, absenţa excesului ponderal şi a hipertensiunii arteriale, integritatea sistemului vascular, nefumătoare) contracepţia hormonală cu produse estro-progestative minidozate combinate sau în preparate trifazice oferă rezultatele cele mai bune. Deci, contraceptivele orale nu sunt contraindicate la femeile cu diabet, dar este necesară supravegherea medicală permanentă deoarece poate fi necesară modificarea dozei de insulină. Acest tip de contracepţie este de preferat monoterapiei progesteronice (POP) care nu prezintă nici un avantaj metabolic specific mai ales că este grevat de un nivel crescut de eşecuri (± 3% /an faţă de 0,3 %) şi induce tulburări de ciclu în aproape 20% din cazuri.

Montarea DIU trebuie proscrisă la adolescentele nuligeste, datorită unui risc crescut de eşec precum şi riscului inacceptabil de sterilitate secundară pe care o poate induce.

În toate cazurile, acolo unde contracepţia orală este formal contraindicată, recurgerea la contracepţia de barieră este cea de dorit pentru ca pe lângă inofensivitatea sa oferă şi protecţie împotriva BTS, a bolii inflamatorii pelvine şi a SIDA, deşi au o eficacitate mai redusă.

Bibliografie:

1. Vasiliu G. Contracepţia hormonală, Bucureşti, 1999: 19- 37
2. ***Sănătatea reproducerii-Manual elaborat de Federaţia Internaţională pentru Obstetrică şi Ginecologie, Bucureşti, 1999, pg. 102
3. Runnebaum, B., Rabe T. Gynakologische endokrinologie, Heidelberg 1987
4. Dumitrescu C., Diabetul zaharat şi sarcinaBucureşti, 1991:73-76
5. Luca V., Anticoncepţie, anticoncepţionale, Bucureşti, 1991: 204-206

X. STRATEGIA TRECERII ADOLESCENȚILOR CU DIABET ÎN REȚEAUA SERVICIULUI DE DIABETOLOGIE PENTRU ADULȚI

GABRIELA NEGRIȘANU

Trecerea adolescenților cu diabet în rețeaua de diabetologie pentru adulți este o problemă medicală importantă și delicată, căreia trebuie să i se acorde atenția cuvenită.

Cred că trebuie abordată cu seriozitate această problemă a predării copiilor cu diabet în rețeaua de adulți. Este nevoie de foarte mult tact, cunoștințe de pedagogie și psihologie din partea diabetologului pediatru care trebuie să pregătească familia și copilul pentru această schimbare din viața lui.

Dificultățile acestei treceri a tinerilor cu diabet în rețeaua de adulți provin uneori din lipsa de comunicare și de colaborare dintre pediatrii și diabetologi. Sunt situații frecvente în care copiii cu diabet au fost tratați exclusiv în rețeaua de adulți, de către diabetologi. În aceste cazuri adaptarea familiei și a copilului s-a făcut treptat, în interiorul rețelei de adulți și în felul acesta nu s-au mai produs schimbări majore în viața tânărului și nu a mai existat problema trecerii într-un alt cabinet de diabet.

Situația ideală ar fi ca un copil cu diabet să fie tratat de pediatru care are competență sau specialitate de diabet. Există premise favorabile ca în câțiva ani și în România să se creeze o asemenea rețea de pediatrie diabetologică ce va trata copiii cu diabet.

Sunt câteva probleme, care se pun în cazul în care copilul a fost tratat de pediatrul diabetolog și ele pot fi enumerate astfel:

- Când este optim să fie predat adolescentul cu diabet în rețeaua de adulți ?
- Cum să se facă această predare a adolescentului cu diabet rețelei de adulți ?
- Care sunt opiniile diabetologilor în privința bilanțului necesar în momentul trecerii acestor tineri în serviciul de diabetologie ?

Este optim ca predarea copiilor cu diabet în rețeaua de adulți să se facă în conformitate cu legislația din România și bineînțeles conform intereselor copilului, în jurul vârstei de 18 ani. Adolescentul cu diabet care a fost într-un sistem de învățământ doar până la 16 ani poate fi predat deja rețelei de adulți după o pregătire prealabilă din partea pediatrului și a asistentelor. Diabeticii care sunt elevi până la vârsta de 18 ani, vor fi predați rețelei de adulți după absolvirea liceului.

Uneori se poate reproșa pediatrilor că mențin în evidență și în tratament acești tineri până mai târziu, chiar până la vârsta de 20 de ani. Acest lucru se poate datora faptului că, frecvent tinerii cu diabet sunt atașați și chiar dependenți de medicul lor și se despart cu greu de acesta. Cred că este necesar ca acești tineri să fie preluați in jurul vârstei de 18 ani când se produc deja mai multe schimbări în viața lor, atât din punct de vedere educațional, profesional cât și medical, și astfel se pot maturiza și adapta mai ușor.

La întrebarea cum să se facă această schimbare, răspunsul se referă la pregătirea necesară din punct de vedere psihologic, care trebuie să aibă loc cu cel puţin 6-8 luni înainte de trecerea în reţeaua de adulţi. *Este ideal ca această primă vizită a adolescentului cu diabet în cabinetul de adulţi să se facă împreună cu medicul sau asistenta de pediatrie şi cu un membru al familiei. În felul acesta se risipeşte teama, anxietatea şi neîncrederea de care este cuprins cu prilejul acestei schimbări majore din viaţa lui.*

Predarea tânărului cu diabet în reţeaua de diabetologie să nu se facă la întâmplare, doar printr-o scrisoare de recomandare din partea pediatrului şi o fişă rezumativă a evoluţiei bolii. Nu rareori am văzut câte un tânăr speriat, cu o fişă în mână, stând la coadă timid între adulţi şi vârstnici aşteptând să fie luat în evidenţă şi să-şi cunoască medicul care îl va trata în viitor.

Deci, această trecere a adolescenţilor cu diabet din evidenţa pediatrilor în reţeaua de adulţi se va face treptat printr-o pregătire psihologică a acestora şi existenţa unei bune colaborări între pediatru şi diabetolog.

Înainte de a fi predat reţelei de diabetologie, adolescentul va fi evaluat din punct de vedere al echilibrului metabolic şi a eventualelor complicaţii angiopate. În acest sens este necesar ca la preluarea adolescentului cu diabet de către diabetolog să se prezinte: următoarele informaţii:

- date rezumative ale istoricului şi evoluţiei bolii;
- schema detaliată de tratament: insulinoterapia, indicaţii de dietă şi exerciţiu fizic
- investigaţii de laborator recent efectuate:
  - hemoglobina glicozilată (HbA_1, HbA_{1c});
  - microproteinurie sau microalbuminurie;
  - uree, creatinină, clearance cu creatinină;
  - examen complet de urină;
  - colesterol, trigliceride, HDLc;
- examen oftalmologic;
- examen psihologic.

Dacă, evoluţia clinică, biologică şi psihosomatică a tânărului pacient este bună, diabetologul nu trebuie să facă modificări importante în tratamentul acestuia. În general tinerii cu diabet au o schemă de tratament intensiv cu insulină (3- 4 injecţii pe zi) şi ar fi o greşeală să se reducă numărul acestora mai ales dacă sunt bine echilibraţi metabolic şi au valori normale ale hemoglobinei glicozilate. Este de remarcat faptul că majoritatea tinerilor preluaţi de la pediatrii diabetologi sunt bine instruiţi privind evoluţia şi potenţialele complicaţii ale diabetului zaharat. De asemenea, au cunoştinţe solide despre autocontrolul bolii la domiciliu şi regimul alimentar adecvat acesteia.

Am remarcat de-a lungul anilor, că aceşti tineri, în momentul când trec în cabinetele de adulţi, au tendinţa să-şi rărească vizitele la diabetolog probabil ca urmare a unui sentiment de emancipare şi datorită faptului că sunt bine instruiţi asupra bolii lor. Dar există riscul să-şi neglijeze boala datorită rutinei care intervine în perioadele îndelungate de controale medicale. Astfel, cred că este de datoria diabetologului să-şi supravegheze tinerii pacienţi luaţi în evidenţă, să-i încurajeze,

să-i menţină în tonus, să-i îndrume asupra viitoarei profesii şi asupra întemeierii unei familii. Atenţia diabetologului trebuie să se concentreze asupra acestor tineri şi să aibă o exigenţă crescută faţă de tratamentul şi evoluţia bolii lor şi să facă efortul să le asigure posibilităţi de autocontrol.

Cele câteva aspecte relatate de mine se referă, mai ales, la adolescenţii cu diabet pe care i-am preluat de-a lungul anilor de la colegii pediatrii din Timişoara şi judeţul Timiş.

În încheiere, aş dori să evoc trei cazuri de bolnavi cu debut de diabet în copilărie, care au supravieţuit ca pacienţi cu diabet peste 50 de ani şi nici unul dintre ei nu este orb, amputat sau cu insuficienţă renală. Toţi trei au realizări profesionale, familie, copii şi au atins actualmente vârsta pensionării. Aceste cazuri au fost tratate iniţial de distinşi pediatrii din Timişoara, preluaţi apoi de înaintaşii noştri diabetologi, iar în prezent sunt trataţi, în continuare, la centrul de diabet.

Am convingerea că, după 25 de ani de activitate în domeniul diabetologiei, am contribuit şi eu la menţinerea calităţii vieţii multor mii de diabetici. Pe mulţi dintre ei i-am preluat la vârsta adolescenţei, au ajuns la maturitate, şi-au întemeiat o familie, s-au integrat în societate şi au realizat performanţe egale cu ale semenilor lor nediabetici.

Concluzii

Trecerea adolescenţilor cu diabet din reţeaua de pediatrie în cea de diabetologie - adulţi :

- este o problemă medicală delicată, importantă,
- trebuie pregătită psihologic, cu tact de pediatru,
- se face la 16 – 18 ani,
- după o evaluare a echilibrului metabolic şi a eventualelor complicaţii angiopate.

Ideal ar fi, ca în momentul tranferului, tânărul cu diabet să fie însoţit, pe lângă documentaţia medicală şi de medicul pediatru diabetolog (sau de asistenta medicală din echipa de tratament a pediatrului).

Bibliografie

Basdevant A., Le Barzic M., Pouillon M. et al.- Le diabete de l'adolescent.Le point de vue du diabetologue d'adultes.Presse Med.,1985,14,1:13-15.

Com Carole – Comment favoriser le passage des adolescents diabetiques suivis en pediatrie dans le service de diabetologie adulte. L'experience de Pontoise-Bulletin AJD1999,43,2:36-37.

CAPITOLUL XVII

PARTICULARITĂȚILE DIABETULUI ZAHARAT ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ

IOANA MICLE

Capitolul acesta şi-a propus să sistematizeze particularităţile DZ pe grupe de vârstă. În aproape toate capitolele anterioare există o tratare amplă a problemelor legate de vârsta copilului (ex. insulinoterapia, alimentaţie, educaţie, psihologie etc.). Materialul care urmează este doar o sinteză recapitulativă a principalelor probleme a diabetului la nou-nascut şi sugar, copil mic şi preşcolar, la pubertate şi adolescenţă.

1. Diabetul în primul an de viaţă

Hiperglicemia în primul an de viaţă este rar întâlnită. La sugarul mai mic de 6 luni, diagnosticul diferenţial trebuie făcut între diabetul tranzitor al nou-născutului şi diabetul secundar disgeneziei pancreatice. Diabetul zaharat la sugar este posibil, dar foarte rar întâlnit. Scăderea toleranţei la glucoză poate să apară la marii prematuri, fiind determinată de imaturitatea funcţională a celulelor β pancreatice. *Suferinţa severă a SNC, stresul neonatal pot determina o hiperglicemie, care, însă rămâne în plan secund faţă de severitatea simptomelor afecţiunii cauzale.*

1.1. Diabetul în perioada de nou-născut

A. Diabetul neonatal forma tranzitorie

Sinonime: diabet congenital neonatal tranzitor, pseudodiabet neonatal, diabet congenital temporar.

Istoric: diabetul tranzitor al nou-născutului a fost raportat pentru prima dată de Kitselle, la propriul copil care prezenta poliurie, polidipsie şi scădere în greutate din primele zile după naştere şi care a decedat prin infecţie de tract urinar la vârsta de 6 luni.

Etiologia este obscură. Se incriminează o alterare a eliberării insulinei printr-un deficit de maturare a AMPc cu rol în secreţia insulinei. Diabetul tranzitor al nou-născutului nu se produce prin mecanism autoimun ca la celelalte vârste ale copilăriei; nu există o predispoziţie genetică (HLA), nici markeri imunologici (ICA), necesarul insulinic este mic şi tranzitor.

Tablou clinic: de obicei este un nou-născut dismatur cu greutatea cuprinsă între

1450-1980 g şi o talie de 40-47 cm cu un facies alert, privire vie, tegumente uscate, ţesut celular adipos foarte redus chiar absent.

Biologic: asocierea deshidratării cu menţinerea diurezei (chiar poliurie) la un nounăscut impune diagnosticul diferenţial între diabetul neonatal şi insuficienţa corticosuprarenală congenitală prin deficit enzimatic.

Diagnosticul de DZ este confirmat prin evidenţierea unei:

- hiperglicemii (mai mare de 400 mg%);
- Glicozurii;
- cetonurii reduse sau chiar absente datorită unei lipolize scăzute în această perioadă.

Tratament: insulinoterapia trebuie instituită imediat, ea fiind necesară timp de 3-4 luni. Iniţial se recomandă doze mici de insulină iv (0,10 ui/kg/oră) ce poate fi scăzută progresiv sub controlul glicemiei la 0,05-0,025 ui/kg/oră. În final se poate trece la o substituţie bazală cu I.I. (1-2 ui/zi), divizată în două doze, pancreasul care-şi normalizează progresiv funcţionalitatea produce insulină prandială.

După introducerea insulinoterapiei curba ponderală devine rapid ascendentă.

Substituţia insulinică este necesară de la câteva săptămâni până la 3-4 luni.

B. Diabetul neonatal congenital permanent

Etiologia: diabetul neonatal congenital permanent apare de obicei în cadrul unei anomalii structurale pancreatice: agenezie, hipoplazie, pancreas inelar.

Tabloul clinic: se instalează în primele zile după naştere printr-un sindrom acut de deshidratare însoţit de poliurie. Concomitent apar simptome secundare maldigestiei şi malabsorbţiei prin disfuncţia concomitentă şi a pancreasului exocrin.

Biologic: se confirmă hiperglicemia şi glicozuria.

Tratamentul: vizează atât substituţia pancreasului exocrin (enzime pancreatice) cât şi endocrin (insulină).

Urmărirea de lungă durată a pacienţilor care au prezentat DZ în perioada neonatală arată că:

- aproape 50% au un diabet tranzitor;
- 30% prezintă un diabet tranzitor ce reapare apoi la vârsta de 7-20 de ani;
- 20% rămân cu o evoluţie permanentă a DZ.

1.2. Diabetul zaharat la sugar

Diabetul zaharat la sugar apare foarte rar.

Etiologia sa este autoimună.

Tabloul clinic: este dominat de sindromul acut de deshidratare, însoţit de obicei şi de vărsături (prin cetoză). Există reale dificultăţi de diagnostic întrucât la sugar diagnosticul de DZ este excepţional, semnele clinice pot fi atribuite unei infecţii virale.

Anamneza are un rol important, ea trebuie să insiste asupra poliuriei, polidipsiei şi scăderii ponderale la toţi sugarii la care nu există cauze evidente (vărsături, diaree)

ale sindromului acut de deshidratare deşi acesta domină tabloul clinic. Prezenţa diurezei (scutece ude, urinează în timpul examinării) este un element important şi sugestiv pentru diagnosticul DZ.

O viroză concomitentă sau anterioară (în perioadele de epidemii virale) poate avea un rol declanşator al debutului (factor precipitant).

Diagnosticul precoce al diabetului la această vârstă este deosebit de dificil pentru că:

- boala, fiind rară, în anamneză nu întotdeauna se cer date legate de poliurie, polidipsie;
- comunicarea cu sugarul fiind imposibilă, depinde de spiritul de observaţie al mamei să remarce şi să relateze despre poliurie, polidipsie;
- glicemia nu este o investigaţie de rutină în sindromul acut de deshidratare.

Luând în considerare şi diagnosticul de diabet la un sugar *cu sindrom acut de deshidratare şi care urinează*, uneori polipneic (prin cetoacidoză) şansa diagnosticului precoce este mai mare şi astfel se evită deshidratarea severă şi chiar evoluţia letală (prin diagnostic tardiv).

Insulinoterapia se instituie de urgenţă concomitent cu reechilibrarea hidro-electrolitică.

2. Diabetul zaharat la copilul mic şi preşcolar

2.1. Caracteristicile diabetului zaharat legate de vârsta de preşcolar

Frecvenţa extrem de mică a diabetului la copilul preşcolar şi o experienţă redusă a echipei terapeutice pentru această vârstă creşte riscul diagnosticului tardiv şi a erorilor de diagnostic

Poliuria, polidipsia, polifagia pot fi recunoscute cu dificultate la copilul mic.

La copiii mici (1-3 ani), scutecele veşnic ude sau apariţia enurezisului la un copil de peste 3 ani, care a avut deja un control micţional- pot fi un indicator preţios pentru un diagnostic corect şi precoce.

Debutul unui DZ trebuie suspectat mai ales în perioadele de epidemii virale, care pot juca rolul de factor precipitant (declanşator) al diabetului.

Există posibilitatea unei erori de diagnostic: respiraţia Kussmaul din CAD poate fi atribuită unui astm, unei pneumopatii acute; durerile abdominale însoţite de vărsături pot fi eronat diagnosticate ca o apendicită acuta, vărsături acetonemice etc.

Pentru a reduce severitatea diabetului în momentul diagnosticului şi pentru că simptomele de debut la copilul mic pot fi confundate cu cele ale unei infecţii banale, anamneza , indiferent de patologia suspectată (mai ales în perioadele de epidemie virală) trebuie să cuprindă şi întrebări despre polidipsie, poliurie, scădere ponderală, frecvenţa micţiunilor şi diureza.

Efectuarea unei glicozurii sau chiar glicemii reduce şi mai mult riscul unui diagnostic tardiv.

Asocierea diabetului zaharat cu alte afecţiuni

Frecvent diabetul la această vârstă se asociază cu: boală celiacă, sindrom nefrotic, tiroidită autoimună, sindroame de imunodeficienţă.

Frecvenţa afecţiunilor acute intercurente este mult mai mare la preşcolari (afecţiuni bacteriene, virale, bolile eruptive ale copilăriei) care dezechilibrează DZ.

În cursul zilelor de boală, este necesară ajustarea frecventă a dozelor de insulină, pentru a preântâmpina hipoglicemia sau CAD.

Sensibilitatea crescută la insulină a preşcolarilor

La doze mici de insulină, se produc variaţii mari ale glicemiei.

Exemple: la copilul mare, 1 ui de insulină administrată scade glicemia cu 30-70mg%, depinzând de :

- momentul zilei (dimineaţa, prânz, seara);
- activitatea fizică;
- glicemia în momentul injecţiei.

La preşcolar, 1 ui de insulină scade glicemia cu 100-120 mg%, în funcţie de aceleaşi variante.

Există mari variaţii sezoniere ale necesarului insulinic, determinate în primul rând de variabilitatea activităţii fizice şi ale dietei la această vârstă.

Exerciţiul fizic diferă de la o zi la alta la preşcolar

Frecvenţa, intensitatea, durata activităţii fizice se repercutează asupra sensibilităţii la insulină şi a consumului de glucoză la nivelul muşchilor scheletici.

Activitatea fizică la copilul mic este, de regulă, neplanificată şi în acest caz trebuie suplimentat aportul glucidic (gustări suplimentare).

Modificări în dietă, uneori de la o zi la alta

Alimentele trebuie să satisfacă apetitul copilului, trebuie să ţină cont, mai ales la această vârstă, de obiceiurile alimentare ale acestuia. Alegerea alimentelor, cantitatea lor trebuie să contribuie la echilibrul metabolic, cât şi la asigurarea unei creşteri şi dezvoltări normale.

Trebuie corelată insulinoterapia la alimentaţie, la programul de somn al copilului şi nu invers.

Factorii care influenţează respectarea indicaţiilor dietetice sunt numeroşi: venitul familiei, educaţia mamei, vârsta copilului, apartenenţa religioasă şi culturală, numărul fraţilor, numărul meselor luate în afara familiei (colectivitate), echilibrul familial.

Hipoglicemia şi instabilitatea controlului metabolic

Copilul mic şi preşcolar nu poate evalua simptomele hipoglicemiei şi deci să anunţe apariţia hipoglicemiei. Modificările de comportament sunt expresia principală a glicemiei scăzute.

Episoadele hipoglicemice sunt mai frecvente şi mai severe, necesită întotdeauna intervenţia anturajului pentru corectarea lor. Copiii mici şi preşcolarii uneori refuză sucurile şi zahărul ce le este oferit în caz de hipoglicemie pentru că li s-a tot spus că acestea sunt interzise, acest refuz se produce pe un fond de irascibilitate datorat hipoglicemiei.

Monitorizarea frecventă a glicemiei este considerată singurul mod de a obține un control metabolic, fără a crește riscul hipoglicemiei.

Există uneori dificultăți în recunoașterea și tratarea hipoglicemiei de către persoanele care îngrijesc copilul.

Este necesară o educație cât mai precoce a acestor copii, prin joc, pentru a semnala hipoglicemia.

Cetonuria în urina de dimineață (în prezența unei glicozurii minime sau absente) poate fi singurul indicator al unei hipoglicemii nocturne. La această vârstă cetogeneza se instalează rapid, glicemia de dimineață poate fi normală sau chiar crescută datorită fenomenului Somogy.

Episoadele hipoglicemice severe la copilul preșcolar determină întotdeauna, defecte cognitive la adolescență și anomalii EEG.

Problemele psihologice ce apar în familiile cu copii mici și preșcolari cu diabet zaharat

Problemele psihologice ce apar atât la copil cât și la părinți sunt numeroase și pot fi rezumate astfel:

- problemele copilului:
  - înțelegerea redusă sau absentă a necesității tratamentului dureros;
  - o supraprotecție, o independență scăzută (datorită supravegherii permanente) ce poate avea urmări asupra dezvoltării ulterioare a personalității;
- problemele părinților:
  - opoziția copilului la tratament determină o stare de suferință, stres la mamă;
  - o anxietate aproape permanentă legată de nesiguranța delimitării stărilor hipoglicemice de variații ale tonusului psihic;
  - necesitatea supravegherii permanente;
  - sentimentul culpabilității (din cauza eredității, din cauza dezechilibrelor metabolice ce se pot produce);
  - griji privind viitorul copilului;
  - teama ca și ceilalți copii să facă diabet.

În toate bolile cronice ale copilului familia are un rol important în evoluția și prognosticul acestora. În nici una din ele însă, rolul familiei nu este atât de important ca în diabet. Atmosfera de echilibru și armonie este mai importantă decât starea materială bună a familiei.

Rolul tatălui și al fraților în relația cu copilul diabetic este la fel de importantă ca și relația cu mama. În familiile cu mai mulți copii, toți copiii trebuie tratați la fel. Protecția exagerată, "cocoloșirea" copilului diabetic îl transformă pe acesta într-un copil neascultător, răsfățat și atrage totodată reacții de protest din partea celorlați frați.

Familia trebuie să coopereze permanent cu echipa medicală în rezolvarea problemelor de multe ori imprevizibile.

2.2. Obiectivele şi scopurile tratamentului diabetului zaharat la preşcolari

În general, obiectivele tratamentului copilului cu diabet sunt aceleaşi la orice vârstă:

- asigurarea unei stări de bine;
- creştere şi dezvoltare normală;
- integrare psihosocială optimă;
- păstrarea pe cât posibil a unei copilării fericite (nu în ultimul rând).

Din cauză că episoadele hipoglicemice sunt mai frecvente, mai severe la această grupă de vârstă şi au repercusiuni asupra SNC, valorile glicemice optime au fost fixate la valori mai mari decât pentru alte vârste:

- înainte de mese 100-160 mg%
- postprandial 110-220 mg%
- înainte de culcare în jur de 140 mg%

Evitarea complicaţiilor acute (imediate) şi cronice

- Hipoglicemia reprezintă un risc permanent la această vârstă. Cel mai important scop în tratamentul preşcolarului cu diabet este obţinerea unui bun control metabolic, fară hipoglicemii severe.
- Cetoacidoza diabetică se poate instala rapid.

Renunţarea la efectuarea cetonuriei, sistematic (cel puţin o dată pe zi, iar în zilele de boală repetat) creşte riscul diagnosticului tardiv al cetoacidozei.

Cetonuria este o investigaţie ieftină, neinvazivă. Dacă la copilul mare şi adolescent există o reţinere pentru analizele de urină, copilul mic urinează în oliţă (sau se stoarce urina din scutece), iar efectuarea cetonuriei cere doar 1-2 minute.

- Profilaxia complicaţiilor micro şi macrovasculare , retardarea creşterii şi apoi a pubertăţii trebuie să fie o preocupare pentru echipa terapeutică de la această vârstă, prin evitarea hiperglicemiilor de durată. Debutul la o vârstă mică creşte riscul apariţiei complicaţiilor cronice printr-o evoluţie îndelungată a diabetului.

Creşterea, dezvoltarea normală concomitent cu o inserţie psihosocială bună

Tulburările de creştere la copiii cu diabet s-au dovedit a fi secundare, interelaţiei existente între insulină-controlul glicemic şi axul hormon de creştere-insulin like growth factor I (IGF I)

Preşcolarul diabetic poate şi trebuie să frecventeze grădiniţa după ce personalului de îngrijire i se comunică problemele speciale ce pot apărea şi cum pot fi ele corectate.

Integritatea mediului familial

Prezenţa unei afecţiuni cronice, la un copil, are două aspecte distincte (două feţe ale monedei):

- părinţii şi fraţii au un rol important în asigurarea unui tratament optim copilului cu diabet;

- existenţa unui copil cu diabet poate perturba un echilibru fragil într-o familie. Fraţii copilului cu diabet au un risc crescut de a prezenta probleme de mediu şi adaptare socială.

2.3. Strategii terapeutice

Insulinoterapia

La copilul mic şi preşcolar deficitul insulinic este deseori total, iar necesarul insulinic este variabil în funcţie de: anotimp (toamna jocuri statice, în casă; vara aleargă, se joacă în aer liber), alimentaţie, exerciţiul fizic, boli intercurente, etc.

Ajustarea dozelor de insulină este de dorit a se face doar în caz de repetare a anomaliilor glicemice, câteva zile la rând, aceleaşi în acelaşi moment al zilei.

În debut până la instalarea remisiunii se recomandă BPT. Insulina prandială poate fi asigurată fie prin injecţia de IR, fie prin analogi de insulină. Decizia de a folosi unul din preparate trebuie luată împreună cu mama (familia) explicându-i că fiecare preparat are avantaje şi dezavantaje.

Insulina rapidă cu o durată de acţiune 5-6 ore, prezintă un avantaj- copilul poate avea 6 mese/zi cum e alimentaţia normală la această vârstă, dar dezavantajul, că la copiii inapetenţi, capricioşi după ce se face doza de insulină ei pot refuza cantitatea întreagă de glucide ce ar trebui să o mănânce existând riscul hipoglicemiei.

Analogii de insulină îşi încep acţiunea imediat după injecţie, au durată de acţiune doar 3-4 ore şi în acest fel au avantajul că pot fi administraţi după mâncare (deci în funcţie de cantitatea de glucide pe care a mâncat-o copilul) şi dezavantajul că gustările dintre mese, ronţăielile pot determina hiperglicemii preprandiale. Copilul mic nu poate fi alimentat cu 3 mese principale şi nici nu e de dorit de a face o nouă injecţie de analog de insulină în cazul în care ia o gustare mai consistentă (o nouă injecţie, un nou stres pentru copil şi mamă)

Necesarul de insulină bazală se asigură prin 1-2 injecţii de I.I. în cazul în care se foloseşte IR şi 2 injecţii de insulină I.I. când insulina prandială e asigurată prin analogi de insulină.

Pe măsură ce se instalează ***remisiunea*** se trece la o terapie convenţională cu 2 injecţii cu IR şi I.I. în amestec propriu.

Tratamentul cu infuzie continuă de insulină, cu ajutorul unei pompe de insulină prezintă unele riscuri (infecţii, ruperea acului) şi este rezervată centrelor specializate, cu experienţă pentru acest tip de tratament.

Asigurarea unui contact telefonic 24 de ore din 24, cu echipa terapeutică pentru o situaţie de urgenţă, pentru adaptarea insulinoterapiei este obligatorie, având atât un rol important terapeutic dar şi psihologic pentru familie.

Alimentația

Alimentația copilului mic și preșcolar cu diabet trebuie să asigure aportul caloric și principiile nutritive necesare unei creșteri și dezvoltări normale, identice cu ale copilului nediabetic, precum și un aport normal de minerale, vitamine și fibre alimentare.

Atenție deosebită trebuie acordată glucidelor, cantitatea, calitatea (structură chimică) și repartiției lor de-a lungul zilei.

Este aproape imposibil de a respecta o prescripție dietetică rigidă (fără un traumatism psihic inutil) motiv pentru care trebuie să se țină seama de:

- preferințele alimentare ale copilului;
- programul de somn și de activitate al copilului (este ușor de imaginat cum va mânca un copil mic, trezit din somn și obligat să mănânce, pentru că este ora de alimentație);
- insulinoterapia se ajustează după cantitatea , calitatea alimentației și nu invers.

Autocontrolul

Determinarea frecventă a glicemiei la domiciliu este o condiție esențială pentru a obține un control metabolic bun, fără creșterea riscului de hipoglicemie.

Se recomandă verificarea glicemiei în cazul suspectării unei hipoglicemii și apoi administrarea de alimente.

Autocontrolul urinar (glicozurie, cetonurie) prezintă numeroase avantaje. Doar efectuarea cetonuriei poate atenționa asupra unei hipoglicemii nocturne sau a instalării unei stări de cetoacidoză.

Familia trebuie, periodic (cât mai frecvent) reeducată, verificată asupra corectitudinii efectuării autocontrolului, a sesizării evenimentelor de dezechilibru acut glicemic.

Concluzii asupra problemelor specifice ale preșcolarului diabetic:

Controlul metabolic este mai dificil de obținut la această vârstă, din următoarele motive:

- deficitul insulinic este, de obicei, total și există o sensibilitate mai mare la insulină;
- activitatea fizică este foarte variabilă și neplanificată;
- aportul alimentar este dependent de capricii, gusturi, apetit, fără posibilitatea de a apela la logică (nimic nu îl poate determina pe copil să mănânce dacă nu vrea);
- hormonii care asigură creșterea (în pusee) sunt hiperglicemianți;
- infecțiile intercurente sunt mai frecvente la această vârstă;
- există o dependență totală față de familie.

Riscul de hipoglicemie severă este major, pentru că preșcolarul nu recunoaște și nu comunică simptomele hipoglicemiilor, recunoașterea și tratamentul acestora rămâne în responsabilitatea adulților.

Necesitatea asigurării ***contactului telefonic*** 24 de ore din 24 între familie și echipa de tratament.

Copilul mic nu are o gândire logică, rațională, motiv pentru care el:

- nu înțelege necesitatea injecțiilor de insulină (percepute ca o agresiune venită din partea celor apropiați-mamă),
- nu înțelege că trebuie să mănânce la un moment dat, chiar dacă nu îi este foame,
- nu acceptă ca un aliment cerut să îi fie refuzat.

Există posibilitatea ca preşcolarul diabetic să crească mare şi fericit, cu mențiunea că eforturile atât ale familiei, cât şi ale echipei de tratament sunt mult sporite față de alte grupe de vârstă.

3. Diabetul zaharat al adolescentului

Separarea pubertății[1] de adolescență[2] pentru a discuta particularitățile diabetului în această etapă evolutivă ar fi artificială, motiv pentru care sunt prezentate în acelaşi capitol.

Tratamentul diabetului în perioada adolescenței ridică numeroase probleme care îşi au originea în caracteristicile fiziologice ale vârstei, adevărați factori perturbatori ai echilibrului glicemic.

La pubertate responsabilitatea tratamentului trece progresiv din sarcina părinților în cea a tinerilor care doresc aceasta, dar nu sunt suficient de convingători în fața părinților, motiv de conflicte familiale. Medicul deține un rol deosebit de important, de mediator în aceste situații

Complianța față de rigorile tratamentului (autocontrol, dietă, injecții frecvente de insulină) scade.

3.1.Caracteristici ale pubertății ce influențează evoluția diabetului

Ritmul de creştere alert, "saltul pubertar" se realizează prin secreția crescută de hormon de creştere.

Sexualizarea se produce sub influența hormonilor sexuali.

Particularitățile psihologice ale vârstei sunt generatoare de situații conflictuale (cu secreție crescută de catecolamine): dorința de independență, conflictul cu adulții (părinți, educatori), dorința de a beneficia de avantajele adultului, fără însă a renunța la cele ale copilăriei, dorința de a fi la fel cu ceilalți tineri de aceeaşi vârstă.

Hormonul de creştere, catecolaminele, hormonii sexuali sunt o adevărată "furtună hormonală" ce se produce la pubertate, perturbând echilibrul glicemic fragil al copilului cu diabet.

Activitatea fizică este intensă iar programul şcolar şi social este încărcat.

1. Pubertate (pubertas) -Perioadă a ontogenezei (între 13-16 ani la băieți, 12-14 ani la fete), caracterizată prin accelerarea dezvoltării fizice, sexuale şi psihice astfel încât reproducerea devine posibilă.

2. Adolescență (adolescens - a crește, a se dezvolta) -Perioadă de tranziție spre maturitate, cuprinsă, în general între 14-17 ani şi caracterizată prin intensificarea tuturor funcțiilor vitale ale organismului, cu dezvoltare fizică rapidă, modificări metabolice şi transformări profunde în sistemul endocrino-vegetativ şi sfera neuropsihică.

3.2. Caracteristicile diabetului legate de pubertate

Incidența și prevalența diabetului la pubertate este cea mai mare în comparație cu celelalte perioade ale copilăriei.

Debutul este de obicei, de tip intermediar sau lent, cu instalarea progresivă a tabloului caracteristic: poliurie, polidipsie, scădere ponderală.

Insulinoterapia are unele particularități la această vârstă.

Sensibilitatea la insulină este scăzută prin "furtuna hormonală" care domină pubertatea (GH, catecolamine, hormoni sexuali).

Necesarul de insulină crește, depășind 1 ui/kg în cursul saltului statural și al sexualizării (uneori, se poate chiar dubla între stadiul pubertar 0 și IV după Tanner); iar după terminarea pubertății, necesarul insulinic scade și, dacă nu se reduce doza de insulină, se instalează obezitatea, mai ales la fete.

Fenomenul de "zori de zi " (fenomenul dawn) este foarte frecvent, hiperglicemia matinală fiind dată de puseul de secreție crescută al GH în primele ore ale dimineții (cu insulinorezistență concomitentă). Secreția de GH este pulsatilă și în cea mai mare parte nocturnă.

Schema de tratament ideală este cu 4 injecții de insulină (BPT) amestec IR+I.I. dimineața, IR la prânz, IR la cină, I.I. la orele 22-23. Analogii de insulină efectuați în locul IR permit înlăturarea gustărilor percepute de adolescenți ca o constrângere. BPT ameliorează complianța față de tratament , preocuparea adolescentului față de propria boală, îi oferă mai multă libertate.

DDCT-ul a demonstrat cu certitudine că tratamentul cu injecții multiple reduce valoarea Hb A1c și contribuie la profilaxia primară și secundară a complicațiilor cronice.

Indicațiile privind alimentația sunt respectate cu dificultate, existând dorința de a fi la fel ca ceilalți adolescenți. Abaterile de la recomandările privind alimentația sunt frecvente.

Unii adolescenți din dorința de a nu se diferenția de ceilalți colegi încalcă regulile pe care până la această vârstă le respectau cu strictețe, dar se simt culpabili. Din acest motiv, aceștia trebuie încurajați arătându-le înțelegere, scuzându-le atitudinea prin referiri la programul școlar încărcat, petreceri etc. Ei trebuie ajutați, li se oferă soluții pentru toate aceste situații.

O altă grupă de adolescenți sunt cei care nu sunt conștienți de abuzurile pe care le fac, sunt siguri că ceea ce fac este bine și că se descurcă. La această grupă se recomandă trecerea alimentației zilnice pe ore într-un caiet pe o perioadă și apoi se discută la concret unde și de ce au greșit. În final se întocmește un plan alimentar ce ține cont de toate situațiile (program școlar, ieșiri cu colegii, aniversări) și de preferințele lor.

Discuțiile cu adolescenții nu vor fi excesiv de moralizatoare, intervenția psihologului este deosebit de utilă și în această situație.

În cadrul consultațiilor periodice se discută despre posibilitatea de a efectua doze suplimentare de IR (analog de insulină) în caz de mese suplimentare, festive,

petreceri dar se atrage atenţia asupra riscului pe care acestea le au (creşterea excesivă în greutate).

Atitudinea părinţilor faţă de tânărul diabetic se poate diferenţia în funcţie de momentul apariţiei diabetului:

- dacă diabetul a apărut înainte de pubertate, părinţii tind să-şi menţină atitudinea supraprotectoare, doresc să-şi exercite un control permanent (sufocant uneori) asupra tratamentului;
- dacă diabetul a apărut în cursul pubertăţii, tânărul îşi preia de la început singur tratamentul, autocontrolul, adaptarea dozelor de insulină, devenind rapid responsabil; părinţii trebuie să supravegheze, însă, încă terapia dar mult mai discret.

Creşterea este normală în caz de echilibru metabolic. Talia definitivă a adolescenţilor diabetici este, în această situaţie, aceeaşi cu a celor nediabetici. Mauriac descrie în 1930 cazul unui copil diabetic cu nanism, retard pubertar şi hepatomegalie ca urmare a unui dezechilibru metabolic cronic prin hipoinsulinizare.

Toate studiile care raportează o creştere deficitară la adolescenţii cu diabet nu fac o corelare a creşterii staturale cu valoarea HbA1c pe perioada creşterii.

Sexualizarea este normală în caz de echilibru metabolic glicemic. Tulburările de ciclu menstrual pot apare la fete (amenoree secundară), în caz de dezechilibru metabolic. Menstrele trebuie notate în carnetul de tratament la rubrica de observaţii, pentru a observa ritmicitatea şi durata lor.

Riscul apariţiei complicaţiilor acute şi cronice

Complicaţiile acute sunt mai rare la adolescentul bine educat.

- Hipoglicemiile uşoare pot fi frecvente, fiind tributul plătit unui foarte bun control metabolic. Corectarea lor nu constituie o problemă.
- Hipoglicemiile asimptomatice pot să apară după o durată lungă de evoluţie a diabetului, la un prag individual redus de percepţie a hipoglicemiei, în anomaliile de secreţie a hormonilor de contrareglare.
- Hipoglicemiile severe sunt rare. În cazul apariţiei lor în prezenţa colegilor, adolescentul încearcă un sentiment de jenă, de inferioritate. În caz de probleme psihologice şi de adaptare majore, adolescentul le poate provoca pentru a atrage atenţia asupra sa.
- Cetoacidoza diabetică este urmarea cel mai ades a omisiunii intenţionate sau accidentale a injecţiei de insulină. Excesele alimentare (glucidice) nu duc niciodată la comă CAD dacă injecţia de insulină se efectuează.

Complicaţiile cronice microvasculare încep să apară la pubertate după o evoluţie de minimum 5 ani a diabetului. Pubertatea are un rol precipitant în instalarea microangiopatiei diabetice. Din acest motiv, în cadrul controlului periodic, trebuie efectuat şi screening-ul pentru complicaţiile cronice odată cu debutul pubertăţii.

Singura profilaxie deocamdată eficientă este menţinerea unui cât mai bun echilibru metabolic.

Problemele psihologice ale pubertăţii şi adolescenţei sunt numeroase. Pe acestea se suprapun şi cele legate de afecţiunea cronică. Din acest motiv, în această etapă, prezenţa psihologului este deosebit de benefică.

Problemele specifice determinate de diabet la această vârstă pot fi rezumate astfel:

- se realizează persistenţa pe viaţă a diabetului şi apare teama de complicaţii;
- diabetul le influenţează propria identitate şi autonomia;
- problema nemulţumirii, prin controlul părinţilor;
- oscilaţii intre dorinţa de a fi independent şi dorinţa de a fi ajutat;
- sentimentul de a fi "altfel" decât cei de vârsta lor;
- teama de izolare sau de a fi respinşi de cei de aceeaşi vârstă;
- compasiunea şi îngrijorarea altor persoane sunt perceputa ca supărătoare.

Concluzii

Tratamentul diabetului în adolescenţă (pubertate) poate fi deosebit de dificil.

Responsabilitatea tratamentului trebuie preluată progresiv de adolescent, pentru aceasta, el trebuie să fie bine educat asupra responsabilităţilor şi riscurilor pe care le presupune diabetul.

Dozele de insulină trebuie crescute progresiv, putând ajunge până la 1,2-1,5 ui/kg/zi, cu scăderea lor însă la sfârşitul pubertăţii, altfel apare riscul obezităţii.

Tratamentul intensiv cu insulină (bazal prandial terapia) este schema insulinică ce oferă adolescentului cea mai mare independenţă şi echilibru metabolic.

Riscurile hipoglicemiilor asimptomatice este mare la această vârstă, necesitând un autocontrol glicemic riguros.

"Screening-ul" pentru complicaţiile cronice microangiopatice trebuie început, cu ocazia controalelor periodice.

Multe din dificultăţile terapeutice sunt de natură psihosocială. Psihologul are un rol important în rezolvarea lor.

La sfârşitul adolescenţei, se face, de obicei transferul bolnavului în reţeaua de diabetologie a adulţilor.

Bibliografie

Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DG, Lauritano AA, Tamborlane WV. Imapired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. N Engl J Med. 315: 215-219, 1986.

Basdevant A, Lebarzic M, Pouillon M, Guy-Grand B. Le diabete de l'adolescent. Le point de vue du diabetologue d'adultes. Presse Med. 1985 ,14:13-15.

Beaufort Carine M, Bruining GJ. - "Evolution du diabete au cours des deux premieres anne" – Diabetolobie pediatrique,1989,Doin Editeurs Paris ,153-167.

Brink Stuart J. Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Year Book Med Amiel SA şi colab. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. N. Engl J Med1986,315, 215-219.

Drash AL. The child, the adolescent, and the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993,16:1515-1516.

Gillz R, Dutruge J, Noiret A et al. Hyperlicemie transitoire idiopathique

noenatale. Arch. Fr Pediatr1972, 29, 995-1008.

Holl RW, Heinze E -Dawn-oder Somogyi-Phanomen? Hohe morgendliche Nuchternblutzucker-werte bei jugendlichen Typ-I-Diabetikern. Dtsch Med Wschr 117:1503-1507, 1992.

Hűrter P-"Diabetes bei Kindern und Jugendlichen" 1997, Springer Verlag, Berlin.

Lestradet H, Dieterlen PH- L`enfant et son diabete. Nos enfants Privat Toulouse 1983, Publ. in Chicago-London 1987.

Martha PM, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM-Alteration in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. J Clin Endocr 69:563, 1989.

Muhlendhal Ke Von, Herkenhoff H Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med 1995,333:704-708.

Popescu Antonia, Miu M. – "Strategii terapeutice în unele boli metabolice şi digestive la copil" – Miu M. - Diabetul zaharat, Ed. Risopint 1997, 1 – 82.

Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarskli A The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: Implications for diabetic intraday blood glucose variation. Diabetes Care 1981,4:579-585.

CAPITOLUL XVIII

MALADII AUTOIMUNE ASOCIATE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1

OTILIA MĂRGINEAN, IOANA MICLE

Declanşarea mecanismului autoimun prin ruperea toleranţei imune faţă de self, implică amorsarea unei cascade de citokine şi celule imune activate care îşi desfăşoară activitatea agresivă asupra unor ţesuturi sau organe (Winter); din această cauză bolile autoimune au fost clasificate în organ specifice şi non-organ specifice. (Tabelul 18.1.)

Tabelul 18.1. Tipuri de boli autoimune

ORGAN SPECIFICE
Boli prin autoanticorpi antireceptor
Boala Graves
Tiroidita atrofică
Miastenia gravis
Boli atrofice care implică receptori β-2 adrenergici
Achanthoza nigricans
Diabetul zaharat insulinorezistent
Endocrinopatii autoimune
Diabetul zaharat insulinodependent
Boala Addison
Tiroidita Hashimoto
Insuficienţa gonadică primară (autoimună)
Hipofizita
Diabetul insipid cu autoanticorpi hipotalamici
Autoanticorpi anticelule α pancreatice
Hipoparatiroidism.
Variate
Gastrita limfocitară, anemia pernicioasă
Hepatita cronică activă
Ciroza biliară primitivă
Vitiligo
Alopecia areata sau totală
Sindrom Goodpasture

Anemie hemolitică imună
Purpură trombocitopenică imună
Boala celiacă
Boala Crohn
Colita ulceroasă
Scleroza multiplă
Polimiozita

NON-ORGAN SPECIFICE (SISTEMICE)

Lupus eritematos diseminat (LED)
Boala mixtă a ţesutului conjunctiv
Scleroza sistemică progresivă
Sindrom Sjogren
Artrita reumatoidă
Spondilita ankilopoietică
Dermatomiozita

În mod uzual, încadrarea într-o maladie autoimună implică prezenţa a 4 criterii de dezechilibru imun şi anume:

- evidenţe privind modificări ale imunităţii umorale (celule B, autoanticorpi) şi/ sau ale imunităţii celulare (celuleT, autoreactivitate);
- posibilitatea de inducere a modificărilor autoimune la un model animal prin transfer de ser şi/sau limfocite;
- recurenţa afecţiunii în ţesutul transplantat în absenţa tratamentului imunosupresor;
- capacitatea de prevenire (sau tratare) a bolii prin tratament imunoterapic (imunospresie sau inducerea toleranţei).

Declanşarea mecanismului autoimun este un fenomen complex care are la bază ruperea toleranţei faţă de self.

Proteinele constitutive ale unui organ sau ţesut sunt, la un moment dat, recunoscute ca non-self şi ca atare supuse procesului de eliminare. Consecutiv recunoaşterii şi eliminării, funcţia respectivului organ sau ţesut este sever afectată.

Ce declanşează autoagresivitatea este greu de precizat în momentul actual. Iniţial s-a emis teoria eliberării antigenelor sechestrate (sub influenţa unor factori de mediu), apoi a clonelor celulare autoreactive, a alterărilor celulare induse viral sau cu declanşarea reacţiilor încrucişate între proteinele virale şi structurile celulare glandulare, by-pass-ul celulelor T în procesul de instruire timică şi, în sfârşit, alterarea genelor codificatoare ale receptorilor celulari implicaţi în procesul de recunoaştere imună a antigenelor.

Marca biologică a fenomenelor autoimune o reprezintă existenţa autoanticorpilor. Identificarea acestora este, în prezent, uşor de realizat (Tabelul 18.2.) dar preţul de cost este ridicat.

Tabelul 18.2. Metode de identificare a autoanticorpilor

Autoanticorpi citoplasmatici
- Imunofluorescența indirectă - se realizează pe secțiuni histologice la criostat
- Metode imunohistochimice :A.B.C. (avidin-biotin-peroxidază-complex)
- Imunoprecipitare cu ser sau imunoglobuline specifice anticelulă de cercetat.
- Hemaglutinarea
- RIA, ELISA, RFC.

Autoanticorpii fixați pe suprafața celulară
- Fluorescență indirectă
- Legare cu iod 125
- Precipitarea antigenică
- Citometrie în flux după marcare cu anticorpi specifici.

Identificarea efectelor autoanticorpilor
- Studierea metabolismului celular, AMPciclic
- Culturi celulare
- Frotiu tisular
- Măsurarea citolizei anticorpo-induse cu Cr51

Implicarea imunității celulare în derularea procesului autoimun se poate evidenția prin studiul subpopulației limfocitare T și a subclaselor acesteia, a citokinelor și/sau a produselor celulare de secreție (TNF,IL1,INFgama).

1.Afectarea metabolismului glucidic prin anticorpi antireceptor sau anticorpi antiinsulinici

1.1. Achantoza nigricans și diabetul insulino-rezistent

Achantoza nigricans reprezintă o afecțiune cutanată de etiologie neprecizată realizată prin mecanism imunologic.

Clinic, boala se caracterizează prin plăci hiperkeratozice, hiperpigmentare, catifelate,localizate preferențial în regiunea cervicală, axilară, submamelonar, fața internă a coapselor sau regiunea ano-genitală.

Histologic,leziunile cutanate sunt reprezentate în principal de papilomatoză și hiperkeratoză și, mai puțin de achantoză.

Afecțiunea se poate asocia cu endocrinopatii (diabet zaharat insulino-rezistent, tiroidită, acromegalie, sindrom Cushing), cu sindromul Creuzen sau Rud,cu boala Watson,lipodistrofie parțială sau malignități.

Incidența afecțiunii este de 7% (în SUA), (Gary), la copii care prezintă obezitate și este denumită în acest caz pseudoachantoză.

Cea mai frecventă asociere a achantozei este cu DZ tip 1. Leziunile cutanate preced apariția rezistenței la insulină , iar intensitatea manifestărilor clinice și

histologice cutanate se corelează cu severitatea gradului de hiperinsulinism.

Rezistența la insulină se instalează ca urmare a autoanticorpilor antireceptor insulinic de la nivel celular, blocând în acest mod legarea insulinei de receptorul celular specific.

Anomalia este mai frecventă la fete comparativ cu băieții și trebuie diferențiată de rezistența insulinică neimunologică asociată cu hipogonadism sau sindrom Stein-Leventhal.

Abordarea terapeutică atît în cazurile cu etiologie imună și non-imună de diabet insulino-rezistent este discutabilă; Duncan și colaboratrorii, indică terapia cu antiinflamatoare steroidiene dar în prezent aceasta este abandonată în favoarea blocanților specifici (anticorpi anti-IL1, anti-TNF) care se pare că are efect favorabil și asupra leziunilor cutanate.

1.2. Hipoglicemia datorată autoanticorpilor insulinomimetici

Afectiunea este rară în patologia infantilă,fiind mai frecventă în patologia adultului unde se constată asocierea hipoglicemiei datorată autoanticorpilor insulino-mimetici ,cu lupusul eritematos diseminat sau boala Hodgkin.

1.3. Hipoglicemia autoimună

Boala se caracterizează prin prezența autoanticorpilor contra insulinei endogene circulante , realizînd complexe imune (insulină-anticorp). Din aceste complexe, insulina, este eliberată într-o manieră discordantă cu necesitățile metabolice realizînd o varietate de manifestări clinice cum ar fi: hipoglicemie sau scăderea toleranței la glucoză.

Acest tip de autoanticorpi se dezvoltă spontan (Meschi) împotriva insulinei proprii și nu postterapeutic cum se observă în multe cazuri după administrarea insulinei exogene (inclusiv cea umană).

Frecvent autoanticorpii antiinsulină (endogenă) au fost observati la pacienții cu boala Graves care urmează tratament antitiroidian.(Winter)

1.4. Autoimunitatea asupra celulelor α-pancreatice

In anul 1976, Bottazzo și colaboratorii au evidențiat anticorpi specifici contra celulelor α pancreatice (glucagon productive), anticorpi denumiți ACA (alpha cell antibody). Ulterior au fost identificați anticorpi anti celule γ (secretante de somatostatin).

Semnificația acestor anticorpi nu este încă lămurită cu atît mai mult cu cît s-a observat că ACA sunt prezenți în proporție egală atît la pacienții cu DZ tip 1 cât și la cei sănătoși, iar răspunsul glucagonic la pacienții ACA+ este normal în urma infuziei cu arginină(Del Perte).

2. Poliendocrinopatii autoimune

Poliendocrinopatiile autoimune (PEA) sunt boli caracterizate prin autoagresiune specifică imună, a unui organ glandular (cu secreţie internă) care induce după o perioadă variabilă de timp apariţia a cel puţin încă o afectare glandulară autoimună.

2.1 Clasificare

In prezent există patru clase mari (Betterle) de poliendocrinopatii structurate în Tabelul 18.3.

Tabelul 18.3. Clasificarea poliendocrinopatiilor

TIP I (Sd. Blizzard)
- candidoză muco-cutanată cronică
- hipoparatiroidism idiopatic
- boala Addison

TIP II
- Sd. Smith = boala Addison asociată cu tiroidită autoimună
- Sd. Carpenter = boală Addison asociată cu DZ tip 1

TIP III Tiroidită autoimună asociind alte afecţiuni autoimune (excluzând boala Addison şi hipoparatiroidismul):
- Tiroidita autoimună şi DZ tip 1
- Tiroidita autoimună şi gastrita atrofică (+/- anemie pernicioasă)
- Tiroidita autoimună şi vitiligo şi/sau alopecie sau miastenia gravis
- Tiroidita autoimună şi hipogonadism hipogonadotrofic
- Tiroidita autoimună şi boli autoimune non-organ specifice (LES, ARJ, Sd. Sjógren)

TIP IV Asocieri neîntâlnite în categoriile menţionate anterior
- alopecie şi/sau vitiligo şi DZ tip 1
- miastenia gravis şi DZ tip 1.

Împărţirea tipologică enumerată anterior se bazează pe expresivitatea clinică exprimată statistic, pe care pacienţii o prezintă la debut. Ilustrativă este şi standardizarea simptomatologiei PEA efectuată de Eisenbarth încă din 1985 şi ilustrată în Tabelul 18.4.(după Presto)

Deşi mai sintetică, această clasificare trebuie actualizată prin studii internaţionale şi pentru noile tipuri de PEA (tip III şi IV)

2..2. Modificările histologice

Anomaliile morfologice sunt variabile în funcţie de tipul glandular implicat; dar trebuie menţionat că trăsătura histologică comună a PEA o reprezintă infiltratul celular limfoplasmocitar.

Tabelul 18.4. Principalele manifestări clinice şi frecvenţa lor procentuală în PEA I şi II şi DZ tip 1

	TIP I	TIP II
Vârste de apariţie	Sugar, copil	Adolescent, adult
Ereditate	Autosomal recesiv	Autosomal dominant
Structură HLA		
Endocrinopatie	Frecvenţă (%)	Frecvenţă (%)
boală Addison	67	90-100
tiroidită autoimună	10	68-70
hipoparatiroidism	82	0
DID	4-13	50
insufic. testiculară	ND	0
insuficienţă ovariană	12-37	3,5
Leziuni dermatologice		
candidoză cronică	73-78	0
alopecie	26-32	ND
vitiligo	8-9	4
Alte manifestări autoimune		
boala celiacă	22-24	ND
anemie Biermer	13-15	21
hepatită cronică	11-13	0
miastenie	0	ND
		* ND = nedeterminate

2.3. Mecanismul patogenic de producere a PEA

Mecanismul patogenetic al procesului autoimun derulat glandular este în prezent parţial descifrat deoarece agentul cauzal iniţiator, al bulversării imunologice a rămas obscur.

O ipoteză interesantă este aceea prin care factori de mediu variaţi evidenţează mai mulţi epitopi (sau determinanţi antigenici) cu un antigen comun prezent la nivelul mai multor glande.

Mecanismul distructiv glandular se realizează prin autoanticorpi sau mecanism mediat celular iar componentele efective de realizare ale acestuia sunt:

- autoanticorpi legaţi de receptorul hormonal cu blocarea activării receptorului (ex.tiroidita atrofică) sau cu exacerbarea activării celulare (ex.boala Graves)
- autoanticorpi care induc distrucţie şi/sau disfuncţie celulară prin:

- formare de complexe imune circulante şi inflamaţie secundară;
- citoliză complement- dependentă;
- citoliză mediată de anticorpi prin celule natural killer, macrofage sau TNF.

- autoanticorpi legaţi de proteinele sanguine circulante care creează un nivel hormonal inadecvat cerinţelor (exces sau deficienţă) aşa cum se întîmplă în hipoglicemia autoimună
- mecanism mediat celular fără intervenţia anticorpilor
- citokine cu rol citotoxic şi/sau radicali liberi ai O2 sau NO
- combinaţii ale mecanismelor expuse anterior

Aşa cum se poate observa, din clasificarea poliendocrinopatiilor, numai o parte dintre acestea au implicaţii în evoluţia DZ tip1.

2.4. Poliendocrinopatiile de tip I - Sindrom Blizzard

Asociază un deficit imunitar în ceea ce priveşte apărarea contra candidei albicans, endocrinopatii autoimune (hipoparatiroidită, suprarenalită autoimună), DZ tip 1 şi, facultativ, distrofie ectodermică (unghie, păr, smalţ dentar, cornee). Boala se transmite după modelul autosomal-recesiv (Neufeld).

Iniţial ,poate apare candidoza muco-cutanată cronică,rebelă la tratament,urmată după cîţiva ani de evoluţie de hipoparatiroidism şi apoi de DZ tip 1.

În cazul asocierii hipoparatiroidiei cu DZ tip 1,debutul DZ tip 1 se semnalează sub vîrsta de 10 ani, fiind rar după 20 de ani.

Clinic, diagnosticul este relativ uşor de stabilit în secvenţialitatea menţionată, fiind mai dificil în condiţiile în care DZ tip 1 precede afectarea paratiroidiană. In aceste cazuri, apariţia convulsiilor sau a altor manifestări hipocalcemice pot fi interpretate ca fiind datorate hipoglicemiei.

2.5. Poliendocrinopatii de tip II

A. Introducere

Poliendocrinopatia de tip II a, (boala Addison asociată cu tiroidită autoimună) a fost descrisă pentru prima dată în anul 1886 dar abia în 1926 este cunoscută sub denumirea de sindrom Smith, când autorul efectuează o comunicare publică bazată pe două cazuri clinice.

In anul 1932 se publică asocierea dintre boala Addison şi DZ tip 1, cunoscută şi sub denumirea de poliendocrinopatia de tip II b sau sindrom Carpenter.

Ulterior s-a evidenţiat posibilitatea triplei asocieri patologice: insuficienţă cortico-suprarenală (ICRS), tiroidită şi DZ tip 1.

PEA de tip II b evidenţiază că DZ tip1 este de 10-20 de ori mai frecvent la pacienţii cu boala Addison faţă de populaţia generală. (Del Perte)

In mod frecvent,s imptomatologia de debut este cu ICSR în timp asociindu-se DZ tip 1, dar există cazuri la care diagnosticul se realizează simultan pentru ICSR şi DZ

tip 1, sau diagnosticul de DZ tip 1 îl precede pe cel de ICSR (Betterle, Meschi).

B. Implicarea bagajului genetic în PEA de tip II b.

Incidența sindromului Carpenter este mai mare în anumite familii mimînd un model genetic de transmitere în sistem autosomal dominant cu penetranță incompletă (Cuish). Pacienții investigați în ceea ce privește structura sistemului major de histocompatibilitate au demonstrat variabilitatea acestor structuri în funcție de arealul geografic. Astfel, structura HLA DR3-DR4 a fost regăsită la populația americană, iar la caucazieni HLA-DR3 în conjuncție cu structuri ale sistemului major de histocompatibilitate din clasa I de tip A1 şi B8. Mai mult chiar, pacienții cu boala Addison care prezintă absența acidului aspartic în poziția 57 a lanțului beta a dimerului HLA-DQ, vor dezvolta pe lângă adrenalită autoimună şi DZ tip 1, determinarea moleculară reprezentând un element de predicție (Boehm) C.

C. Manifestările clinice

În condițiile în care la un pacient cu DZ tip 1 se instalează o sensibilitate crescută la insulină,manifestată cu hipoglicemie în ciuda scăderii aportului insulinic exogen, trebuie suspicionată ICSR ,chiar dacă semnele clinice clasice (hipotensiune arterială, hiperpigmentarea şi tulburările electrolitice) nu s-au instalat.

În aceste cazuri , dozarea ACTH-ului şi/sau proba de stimulare cu Synacten sunt extrem de utile.

D. Investigații bio-imunologice

În stadiul incipient de ICSR, manifestate numai prin hipoglicemii repetate, tulburările electrolitice sunt absente. În aceste condiții se recurge aşa cum s-a menționat anterior la dozările hormonale de ACTH.

În prezent se insistă asupra determinării autoanticorpilor anticelule adrenaliene, ACA(adrenal cells antibody), care sunt îndreptați împotriva cortexului adrenalian şi care preced cu 1-2 ani manifestările clinice.

ACA(adrenal cells antibody), care sunt îndreptați împotriva cortexului adrenalian şi care preced cu 1-2 ani manifestările clinice.

ACA sunt determinați prin tehnici imunohistochimice; cu toate acestea, în prezent nu este clar dacă acest tip de anticorpi sunt îndreptați împotriva citocromului P450 implicat în scindarea 21-hidroxilazei (Winquist) sau a fracțiunii citocromului P450 denumită P450 "față de clivaj"(side chaine clivage), implicată în scindarea enzimei 17-hidroxilaza (Uibo).

Cert este că ACA sunt mai frecvent regăsiți la fete comparativ cu băieții.

Uneori, pacienții ACA+ prezintă autoanticorpi contra celulelor producătoare de steroizi (a celulelor Leyding testiculare, a sinciţiotrofoblastului placentar şi celulelor din teaca ovariană). Prezența acestora se corelează cu insuficiența gonadică primară. De asemenea, pe lângă anticorpii cunoscuți (anticelule β pancreatice), pot apare anticorpi antitiroidieni, anticelule parietale gastrice sau anticorpi antifactor intrinsec.

Recent au fost descrişi anticorpi antimiocardici, fără a se putea realiza o corelaţie între prezenţa acestora şi manifestările clinice.

Imunitatea celulară este puternic bulversată. Pacienţii cu PEA tip II prezintă exacerbarea secreţiei factorului de inhibiţie a migrării limfocitare (MIF-migration inhibitory factor) în urma stimulării specifice cu antigen din ţesutul afectat.

La baza acestui defect se află modificarea inhibitorului pentru receptorul de interleukină 1 (IL1).

E. Tratament

Administrarea medicaţiei substitutive a funcţiei glandei suprarenale induce apariţia unui control glicemic mai bun.

F. Dispensarizarea

Aceasta implică verificările bidirecţionale ale funcţiei pancreatice şi a celei suprarenaliene, ştiut fiind asocierea în timp a celor două afecţiuni.

2.6. Poliendocrinopatii de tip III.

A. Introducere

Tiroidita autoimună este cea mai frecventa endocrinopatie asociată cu DZ tip 1 (Dunger).

Afectarea autoimună a tiroidei implică apariţia anticorpilor antireoglobulinici (TGA - thyroid tireoglobulin antibody) sau a anticorpilor antimicrosomali tiroidieni (TMA - thyroid microsomal antibodies) care induc bulversarea funcţiei tiroidiene cu hiper- sau hipotiroidie. Trebuie menţionat că, la debut, prezenţa autoanticorpilor se poate asocia cu eutiroidie.

Pentru a înţelege manifestările clinice şi evoluţia PEA III este necesar de precizat că DZ tip 1 poate fi consecutiv tiroiditei sau o poate preceda, fapt pentru care trebuie cunoscută influenţa DZ tip 1 asupra hormonogenezei tiroidiene, precum şi efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului glucidic.

B. Funţia tiroidiană în diabetul zaharat

Secreţia fiziologică de hormon stimulator tiroidian (TSH-thyroid stimulatory hormon), T4 liber (free T4, fT4) şi T3 liber (free T3, fT3) sunt alterate de modificările glicemiei şi de cetoacidoză. TSH-ul hipofizar se reglează prin feedback în funcţie de valorile circulante ale fT3 şi fT4.

Incă din 1985, Dorchy şi colaboratorii au evidenţiat modificările tiroidiene atribuite controlului glicemiei inadecvat care frânează transformarea T4 în T3.

Ulterior s-au evidenţiat manifestări infraclinice de hipotiroidism cu TSH crescut, T3 şi T4 normal sau scăzut, insistîndu-se asupra determinărilor de TSH ca martor fidel al disfuncţiilor tiroidiene asociate DZ tip 1.

Noi am investigat funcţia tiroidiană şi afectarea autoimună a acesteia (în tabăra de vară) pe un lot de 68 de copii cu DZ tip 1 cu vârstă de 13,4+/-3,05 ani, care prezentau DZ tip 1 de 5,1+/-2,8 ani şi necesar insulinic cotidian cuprins între 0,5-1,3

UI/kg (Zosin).

Funcţia tiroidiană a fost urmărită prin determinări hormonale (TSH,T4,T3 TGB).

Disfuncţia tiroidiană a fost apreciată prin prisma calităţii controlului glicemic determinat prospectiv (glicemii repetate) şi retrospectiv prin determinarea Hb A1c.

În lotul studiat am avut trei grupe de pacienţi : grupul I (control glicemic foarte bun), 24 cazuri (35,30%), grupul II (control glicemic bun), 35 de cazuri (51,47%) şi grupul III (control glicemic nesatisfăcător). Din punct de vedere al funcţiei tiroidiene, pacienţii noştri prezentau eutiroidie clinică şi absenţa guşei, iar investigaţiile hormonale au evidenţiat valori scăzute ale TSH, cu creşterea T3 (aspect ilustrat în Fig. 18.1.) şi valori normale ale T4 şi TBG.

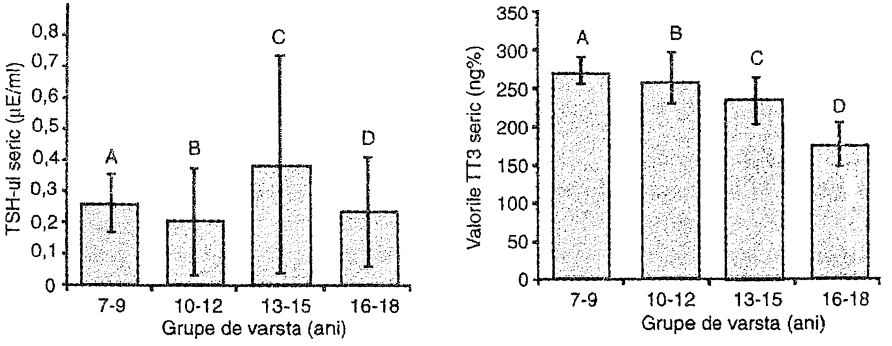


Fig. 18.1. Parametri funcţiei tiroidiene

Trebuie menţionată variabilitatea disfuncţiei tiroidiene în DZ tip 1 având ca expresivitate clinică hiperfuncţia sau hipofuncţia tiroidiană.

Există argumente în favoarea ideii că în hiperglicemia necontrolată şi/sau cetoacidoză, nivelul de T4 total şi TBG sunt scăzute cu menţinerea secreţiei de TSH şi fT4 dar cu reducerea fT3 (Jefferson, Levi).

C. Modificările metabolismului glucidic sub influenţa hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni cresc glicemia prin:

- creşterea absorbţiei intestinale de glucoză,
- mobilizarea rezervelor hepatice de glicogen
- potenţarea răspunsului catecolaminic.

D. Modificările imunplogice regăsite în ser

Incidenţa anticorpilor antitiroidieni la pacienţii cu DZ tip 1 este variabilă de la un autor la altul fiind estimată între 7-40% (Arslanian, Mazella). Variabilitatea procentuală poate apare datorită metodelor diferite de investigare sau din neomogenitatea lotului studiat (diferenţe etnice, de sex sau de vârstă).

Astfel, incidenţa anticorpilor antitiroidieni este apreciată la 20-30% pe continentul nord-american şi de 6,3-14,2% în Europa de Vest (Arslanian, Mazella).

În ceea ce priveşte sexul, anticorpii antitiroidieni Th Ab (thyroidian autoantibody)

sunt mai frecvent regăsiţi la fete comparativ cu băieţii.

Există mai multe tipuri de anticorpi antitiroidieni:

- Anticorpi antimicrosomali, MsA (microsomal antibody). În prezent s-a demonstrat că aceştia sunt de fapt anticorpi antiperoxidaza (TPO-Ab-thyroid peroxidaza antibody). Peroxidaza tiroidiana este o enzimă localizată endocelular şi la nivelul porţiunii apicale a celulelor tiroidiene cu rol în fixarea iodului pe tirozina din tireoglobulină. Acest tip de autoanticorpi sunt din clasa IgG şi realizează liza celulelor tiroidiene prin mecanism de citotoxicitate mediata de anticorpi ADCC (antibody cell dependent citotoxicity).
- Anticorpi antitireoglobulină TgA (thiroglobulin antibody) sunt prezenţi în proporţie de 25% la pacienţii cu hipertiroidism. Majoritatea TgA sunt policlonali din clasa IgG (cu predominanţa IgG4). Acest tip de autoanticorpi fixează slab complementul, avînd rol minor în citoliza complement dependentă (Weethman).
- Anticorpii antiT3 şi T4 sunt responsabili de neutralizarea hormonală periferică.
- Anticorpii antireceptor de hormon tireostimulant (TSHR-thyroid stimulator hormon receptor), sunt de tip IgG şi prin cuplarea cu receptorul de TSH duc la exacerbarea încorporării de iod, amplificarea sintezei de TGB şi inducerea hiperproducţiei de T3 şi T4.

În grupul nostru de studiu (68 de copii cu DZ tip 1) , TSHR au fost absenţi, anticorpii antitireoglobulinici i-am regăsit la 6 pacienţi, anticorpii antimicrosomali (antiperoxidază) la 2 pacienţi, iar în 4 cazuri am semnalat prezenţa ambilor anticorpi. Fig.18.2.

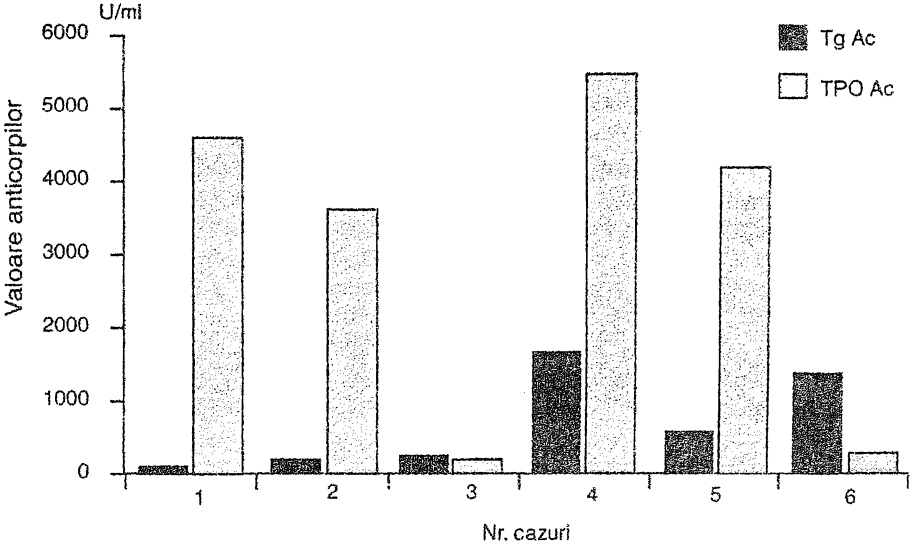


Fig. 18.2. Valorile anticorpilor antitiroidieni

E. Tablou clinico-biologic

Afectarea autoimună a glandei tiroide se traduce prin polimorfism simptomatologic, putându-se întîlni atît hipo, hiper sau eutiroidie.

a. Hipertiroidismul

Hiperfuncţia tiroidiană se asociază cu DZ tip 1 în proporţie de 1%. Hipertiroidismul modifică metabolismul glucidic prin creşterea absorbţiei intestinale de glucoză (realizată prin accelerarea evacuării gastrice, cresterea activităţii hexokinazei şi a fosfatazei intestinale şi creşterea secreţiei de glucagon). Gluconeogeneza este accelerată mobilizând glicogenul hepatic. Răsunsul catecolaminic este potenţat şi valorile sanguine ale GH sunt crescute.

În acest mod se instalează insulinorezistenţa reală, cu alte cuvinte se manifestă antagonism periferic al insulinei şi afectarea abilităţii insulinei de a inhiba producerea glucozei hepatice.

Simptomatologia clinică cuprinde semnele clasice de hipertiroidism şi include intoleranţă la căldură, tahicardie şi tremor. La copil, o atenţie deosebită trebuie acordată modificărilor emoţionale acompaniate de hipermotilitate; acestea pot fi eronat atribuite hipoglicemiei sau tulburărilor de comportament.

Volumul tiroidei poate fi uşor crescut, dar exoftalmia lipseşte în mod frecvent.

Uneori disfuncţia tiroidiană este pasageră constatându-se remisiune spontană (Jefferson).

Biologic, se observă creşterea nivelului seric al T4, T3, fT4, fT3. MsA sunt uneori prezenţi iar anticorpii stimulatori ai receptorului de hormon tiroidian (TSHE) sunt pozitivi.

Tratamentul implică administrarea de propilthiouracil (PTU), methymazol (Tapazol), Thyamazol.

Răspunsul clinic se instalează după aproximativ 2-3 săptămâni dar controlul eficient al funcţiei tiroidiene este evident în 1-3 luni. Doza se adaptează pentru menţinerea eutiroidiei.

b. Hipotiroidismul autoimun

Hipofuncţia tiroidiană asociată cu DZ tip 1 poate fi regăsită în două circumstanţe clinice: cu sau fără guşă. În primul caz este vorba de tiroidită limfocitară cronică sau boala Hashimoto iar în cel de-al doilea caz de hipotiroidismul idiopatic.

Tiroidita Hashimoto

Se manifestă prin mărirea de volum şi modificarea consistenţei tiroidiene datorită infiltrării limfocitare. Incidenţa afecţiunii în cadrul pacienţilor cu DZ tip 1 este de 20% (McKenna).

Tiroidita prezintă un polimorfism funcțional; în stadiul inițial, tranzitor, se poate manifesta cu hipertiroidie, apoi eutiroidie și, în final, hipotiroidie. În perioada în care funcția tiroidiană este normală, diagnosticul se pune frecvent datorită presiunii cervicale exercitate de gușă. Volumul tiroidei se poate modifica spontan spre regresie.

Biologic, se constată creșterea moderată a TSH (chiar la pacienții eutiroidieni) iar odată ce boala progresează se asociază scăderea T4 și T3 și creșterea semnificativă a TSH.

La pacienții cu TSH normal și gușă se speculează ideea conform căreia gușa este produsă de infiltrarea limfocitară sau de factori stimulatori ai creșterii tiroidiene.

Investigațiile imunologice evidențiază pozitivitatea anticorpilor antitireoglobulină la mai puțin de 50% dintre pacienți și MsA la 90% dintre aceștia. Imunitatea celulară implică un deficit al limfocitelor T supresoare ceea ce permite exprimarea aberantă a antigenelor majore de histocompatibilitate din clasa a II-a la nivelul celulelor tiroidiene.

Puncția-biopsie tiroidiană este utilă numai în condițiile unor laboratoare dotate pentru determinarea imunohistochimică.

Extrem de utilă este examinarea ecografică a regiunii tiroidiene care evidențează scăderea globală a ecogenității glandei și uneori apariția unor noduli în parenchimul glandular.

Tratamentul se adresează numai cazurilor de hipotiroidism confirmat și constă din administrarea tratamentului substitutiv cu L-tiroxină.

Hipotiroidismul idiopatic.

Se întîlnește în 1-3% din pacienții cu DZ tip 1 (Levi) și poate avea două forme:

- *Forma clinic manifestă.* In această formă, expresivitatea simptomatologică este variată cu semne cardiace (bradicardie, modificarea fracției de ejecție), neuropsihice (bradipsihie, performanță integrativă scăzută, pierderea memoriei) sau sistemice (tegumente și fanere uscate, astenie, crampe musculare, intoleranță la frig). Biologic se constată scăderea nivelului de T4 și creșterea TSH-ului, modificări ale metabolismului lipidic și glucidic și prezența TPO și anti-TGB.
- *Forma frustă sau forma de hipotiroidism compensat.* In forma frustă, semnele clinice sunt absente sau minore, T4 normal dar TSH-ul crescut. Incidența bolii este de 1,4-10% la pacienții cu DZ tip 1 (Levi). Diagnosticul pozitiv se realizează pe baza datelor clinice, determinărilor de TSH, iar diagnosticul diferențial implică departajarea de tiroidita Hashimoto.

Tratamentul este necesar în condițiile în care TSH-ul este crescut peste 10 μU/ml și se realizează prin substituție cu levotiroxină (L-T4), doza fiind adaptată severității bolii și vârstei pacientului.

În concluzie, datorită incidenței crescute a afectării tiroidiene la pacienții cu DZ tip 1, se impune un program complex de monitorizare clinico-biologică și imunologică a acestora cu următoarea structură:

- Funcția tiroidiană trebuie urmărită anual la grupele de risc (T4, T.total, TSH-

ul, ± fT3, ± fT4)
- Rudele de gradul I ale pacienților trebuiesc investigate în vederea determinării unor anomalii autoimune
- TMA se vor determina sistematic în primii 2 ani de la diagnosticarea DZ tip 1.
- La copii TMA + (TPO+) trebuiesc căutați și alți autoanticorpi (ACA) pentru a putea determina riscurile adiționale de apariție a PEA.

3. Asocierea DZ tip 1 cu boli autoimune non-endocrine

3.1. Boala celiacă (BC) sau enteropatia gluten-sensibilă

A. Definiție

Anomalia se definește ca atrofie vilozitară intestinală ce antrenează malabsorbție secundară, indusă de gluten, și modificări intestinale reversibile sub dieta glutenoprivă.

Încă din 1954, Payne și colaboratorii citează 4 cazuri de copii cu DZ tip 1 care asociau boală diareică cronică cu steatoree. Sub dieta de excludere a glutenului scaunele s-au normalizat. În 1969 Walker și Smith efectuează biopsie intestinală perorală la un caz cu DZ tip 1 și steatoree și constată prezența atrofiei intestinale.

Asocierea DZ tip 1 - BC este diferit estimată în funcție de posibilitățile de investigare imunologică.

În prezent, pe lângă criteriile clinice (diaree cu steatoree, deficit statural, abdomen mărit de volum, semne de hipocalcemie) și histologice (atrofie vilozitară, infiltrat limfoplasmocitar) sunt necesare investigații imunologice. Acestea implică evidențierea anticorpilor antigliadină de tip IgA sau IgG (AGA-IgA, AGA-IgG), anticorpi antireticulinici (ARA) și anticorpi antiendomisium (AAE).

B. Clasificare

În funcție de expresivitatea clinica și/sau prezența anticorpilor menționați, BC există sub 4 forme clinice:

Forma activă - reprezentată de boala cu atrofie vilozitară totală sau subtotală, malabsorbție severă și denutriție secundară

Forma silențioasă - manifestată cu dureri abdominale fruste sau recidivante, atrofie vilozitară parțială sau subtotală

Forma latentă - care nu are manifestări digestive dar prezintă atrofie vilozitară moderată și markeri imunologici prezenți

Forma potențială - apare la subiecții cu predispoziție genetică și anomalii ale limfocitelor interstițiale intraepiteliale.

C. Mecanism patogenetic

Mecanismul de inducere a atrofiei vilozitare este imunologic, realizat prin semnal aberant la nivelul moleculelor HLA-DQ care induc o activitate citolitică a limfocitelor T citotoxice (CD8+). Limfocitele intraepiteliale prezintă receptori antigenici de tip ancestral (gama, delta) sunt dublu negative CD4- CD8- sau exprimă numai lanțul alfa al heterodimerului HLA de tip II. Încadrarea diagnostică se

realizează uşor pe baza criteriilor clinice, bioimunologice şi histologice.

Tabelul 18.5. Modificări clinice şi de laborator în BC asociată cu DZ tip 1 (după Neufeld)

Semne şi simptome sugestive pentru BC	Serologie				Histologie
	AGA-IgA	AGA-IgG	ARA-IgA	AEA-IgA	
Scădere ponderală, deficit de fier	+	+	+	+	Atrofie vilozitară totală
Artralgii	-	-	+	+	Atrofie vilozitară parţială (subtotală)
Creşterea TGP, TGO	+	-	+	+	Idem
Epilepsie Pubertate întîrziată	+ +	+ +	+ +	+ +	Idem
Dureri abdominale	+	-	+	+	

Asocierea BC cu DZ tip 1 are la bază configuraţia genetică HLA-DQ αβ în care heterodimerul DQ2 este codificat de alelele DQA*1 0501 şi DQB*1 0201.

Apariţia bolii celiace la un copil cu DZ tip 1 implică perturbarea absorbţiei intestinale cu dezechilibre metabolice consecutive.

Regimul pentru celiachie şi diabet este greu acceptat şi realizat. Atrofia vilozitară interferează cu mecanismul de absorbţie a glucozei implicând o dificultate crescută a controlului glicemic.

Tratamentul constă în excluderea alimentelor care conţin gluten şi, mai ales, a preparatelor din comerţ (conserve de carne, îngheţată, creme) care sunt surse ascunse de gluten.

3.2. Gastrita atrofică

Este cauzată de infiltrarea cronică limfocitară de la nivelul fundusului gastric, având drept consecinţă aclorhidria. Secreţia de factor intrinsec (FI) este mult timp respectată, dar odată afectată se produce anemie pernicioasă şi neuropatie.

Autoanticorpii responsabili de apariţia bolii sunt reprezentaţi de anticorpii anticelule parietale (PCA) şi anticorpii blocanţi ai complexului FI - vitamina B12.

Anticorpii anti-FI apar tardiv în evoluţia bolii comparativ cu PCA.
Incidenţa acestor anticorpi este de 3 ori mai mare la copii cu DZ tip 1 faţă de populaţia sănătoasă.

Atrofia mucoasei gastrice, aclorhidria secundară şi distrugerea factorului intrinsec se derulează lent în timp ceea ce implică monitorizarea clinică şi biologică (determinarea FI) a afectării gastrice la interval de 3-5 ani a pacienţilor cu DZ tip 1.

Bibliografie

Arslanian S, Kappy MS, Blizzard RM, Mageon CJ, eds Wilkins The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence 4th. Ed. Springfield IL,Chales C Thomas Publisher 1994, 961-1026.

Betterle C , Volpato M , Greggio AN, Presto F.Type 2 Polyglandular Autoimmune Disease Smith's Sindrom J. of pediatric Endocrinology and Met; 1996, 9, 113-123.

Betterle C, Pressoto F, Poliendocrinopaties IDDM in Laron PirelliTheoretical and practical aspects of the treatment of diabetic children, 1995,27-28.

Boehm B.O, Manfras B, Seidl S, Holzberger E, Kuhl P, Resak C, Schoffing K, Truccano M.The HLA DQbeta non Asp 57 allele: a predictor of futur insulin dependent diabetes melitus in patient with autoimmune Addison's disease. Tissue Antigen 1991;37;130-132

Cuish M. Ac. Childhood diabetes and other endocrine autoimmune disease "Childhood and Adolescent Diabetes Kelnar CJH. 1995: 385-393.

Del Prete GF, Trengo A , Nosardini R, Bottazzo GH:Glucagon secretion in tow patients with autoantibody to glucagon producing cells.Horne. metab. Rev 1987, 10: 260-261.

Dorschy H, Bourdoux P, Lemiere B. Subclinical thyroid hormon abnormalities in type I diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. Acta Pediatr Scand 1985;82;301-303.

Duncan J.A., Shah SC, Schelmann Type b insulin resistance a 15 year old white youth. J. Pediatrics 1983, 103(3): 421-424

Dunger DB, Perkins JA, Jowet JP, Edwards PR, Cox LA, Prece MA, Ekins RP. A longitudinal study of total and free thyroid hormones and thyiroid binding globulin during normal puberty .Acta Endocrinol;.1990;123:305-310.

Eisenbarth GS. The immunoendocrinopathy syndroms in Wilson JD, Foster DW, eds William's.Texbook of endocrinology,7th ed, Philadelphia Saunders 1985: 1290-1300.

Gary L., Lane A. Disorders of Thyroid Gland in Nelson Textbook of Pediatrics, Saunders, 1996: 1868-1869

Jefferson JG, The clinical approach to thyroid disorders associated with childhood insulin dependent diabetes mellitus Journal of Pediatric Endocrinology and methabolism, 1996,9,95-100.

Levi R, d'Arnuzo G, Vivaldi L, Scaramuzza A. IDDM and Autoimmune thyroid disease in pediatric age group.Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 1996,9,89-94.

Mazella M, Mulas R, Caratozzola A, Catellessa M, Romano C. A perspective of thyroid function and thyroid antibodies in children and adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. Mondezzi Publisher 1993:61-64.

McKenna M, Herskowitz R, Wolfsdorf JI Screening for thyroid disease in children with IDDM Diabetes care. 1990,13,801-803

Meschi F., Dozio N. , Bognetti E. , Carra M. , Cofano D. , Ciumello G.An usual case of reccurent hipoglicemia : 10 years follow up of child with insulin

autoimmunity.Eur. J. Pediatr. 1992; 151:32-34

Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. Symposium on autoimmun aspects of endocrin disorders.Academic Press New York , 1980, 357-365

Presto F, Betterle C. Multiple autoimmune abnormalities on Achilles'hell in patient with insulin dependent diabetes. Theoretical and practical aspects of the tretment of diabetic children 5th International NPAD Congress 1995: 23-33.

Uibo R, Perhlentupa J, Arankos S, Pelkonen R, Krohn KJEAutoantibody to cytochrome P450 enzymes, P450 SSC, P450c17 and P450c21 in autoimmune poliglandular disease type I and II.J. Clin. Endocrinol Metab 1994;78;323-328.

Weethman AP, Mc Gregor AM. Autoimmune endocrine disease in Luchmann PK--Clinical aspects of immunology 5th Edition Blackwell Oxford 1993, 1987-2007.

Winquist O, Karlson FA, Kampe O:21 -Hidroxilaza , a major autoantigen in idiopatic Addison's diseaseLancet 1992;339;1559-1562.

Winter W. E, Takeski C. Pediatric Endocrinology, Ed. by Lifschitz, Marcel Dekker inc. 1996: 715-726

Zosin I, Micle I, Bottermann P, Stepan D, Crista C. Some aspects regarding thyroid autoimmunity in children and adolescents with insulin diabetes mellitus, Timişoara Medicală, Differential Edition, 1995: 82-85

CAPITOLUL XIX

ASPECTE PSIHOLOGICE ŞI PSIHOPATOLOGICE ALE COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT TIP 1

TIBERIU MIRCEA, DANIELA BACOŞ

În procesul de dezvoltare a copilului funcţionalitatea organelor corpului nu se află în centrul atenţiei în mod permanent, ea fiind trecută cu vederea în perioada dintre două consultaţii medicale sau între două boli acute. Astfel, copiii cresc treptat şi se maturizează într-un mod de dezvoltare natural.

În cazul bolilor cu evoluţie cronică nu mai există revenirea la starea de sănătate. Balanţa nu mai revine, un nou ritm, un nou tip de oscilaţie se instalează, descentrându-se în raport cu axa anterioară a procesului de dezvoltare.

Când i se pune copilului diagnosticul de diabet zaharat există atât o criză biologică cât şi una psihologică, de adaptare a copilului şi familiei. În primele zile după stabilirea diagnosticului pacientul şi familia trebuie să dobândească priceperea şi îndemânarea de a asigura controlul zilnic al diabetului (administrarea injectabilă a insulinei, măsurarea nivelului glicemiei, cântărirea alimentelor, stabilirea raţiei de glucide). Asumarea unei astfel de responsabilităţi e stresantă pentru majoritatea familiilor, cu atât mai mult cu cât această boală apare într-un mod neaşteptat, e nevindecabilă şi influenţează starea de confort psihic a copilului. Succesul adaptării implică reorganizarea familiei, a aspectelor esenţiale ale vieţii de zi cu zi, modificarea dietei, administrarea zilnică a insulinei, monitorizarea nivelului glucozei, planificarea timpului.

1. Impactul psihic al diabetului asupra copilului

Diabetul survine la un copil care are propria istorie de viaţă, o personalitate în formare, angoasele, speranţele şi proiectele proprii. În principiu nu se poate vorbi despre "copilul diabetic" în general, întrucât fiecare copil e unic în modul de a-şi percepe boala. Nu există o personalitate "diabetică". Copiii şi adolescenţii cu diabet au o personalitate armonică. Evoluţia cronică a bolii diabetice poate însă imprima anumite trăsături de personalitate constante (care nu sunt specifice diabetului zaharat, putând fi întâlnite şi în alte boli organice cronice) - pasivitate, rezistenţă, histrionism, sugestionabilitate.

Diabetul zaharat influenţează dezvoltarea şi maturarea funcţiilor cognitive, emoţionale, comportamentul copilului şi adolescentului, amprentând personalitatea lui.

Potrivit studiilor lui KOVACS (1985) curând după aflarea diagnosticului 36% din copiii având vârste cuprinse între 8 şi 13 ani înrtunesc criterii pentru o tulburare

psihică, în special depresie. La 50% din aceştia simptomatologia se remite după 3 luni, urmând ca până la 9 luni de la debut, simptomatologia să se remită la 93% din copii. Reacţiile psihice sunt mai intense şi complexe în familiile cu conflicte frecvente şi nivel socio-economic scăzut.

La 64% din copiii care nu întrunesc criterii pentru o tulburare psihică majoră, răspunsul iniţial include tristeţe, retragere socială, stimă de sine scăzută, anxietate, acestea fiind reacţii trecătoare.

Tulburarea acută la stres prin care trec copiii la debutul bolii, e predictivă pentru tulburările de adaptare psihosocială de mai târziu. Spectrul problemelor psihosociale e complex; la băieţi apar mai ales tulburări de comportament iar la fete dificultăţi şcolare.

Travis (1981) a atras atenţia asupra importanţei profunde şi globale a factorilor psihosociali şi a stabilit principalele probleme psihosociale care apar la copil:

Cauza necunoscută a bolii.

Apariţia bolii la un copil imatur afectiv şi cognitiv, incapabil să înţeleagă boala şi apoi să-şi asume restricţiile impuse de ea.

Autodisciplină deficitară.

Convingerea unora că au fost pedepsiţi cu un tratament injectabil dureros.

Implicarea eredităţii cauzează sentimentul de vină părinţilor şi furie copilului.

Programul de tratament influenţează stilul de alimentaţie.

Familia simte povara controlului metabolic în condiţii de instrucţie şi instrumente insuficiente.

Dependenţa stării de sănătate şi a vieţii de tratamentul zilnic cu insulină.

Copilul şi familia se simt responsabili pentru orice deteriorare în controlul metabolic al bolii.

Convingerea că în ciuda celor mai intense eforturi pentru menţinerea unui control bun al bolii există posibilitatea orbirii, a insuficienţei renale, a dificultăţilor legate de sarcină, a impotenţei şi a morţii premature.

2. Impactul psihic al diabetului zaharat asupra părinţilor

În momentul diagnosticării bolii, majoritatea părinţilor trec printr-o *perioadă de suferinţă asemănătoare reacţiei de doliu*, având aceleaşi stadii: şoc psihic, mânie, detaşare prin negare, suferinţă dureroasă şi în final acceptare. Starea de şoc psihic ("de transă") durează câteva zile şi include pe lângă starea iniţială de perplexitate ("uluire") mai multe tipuri de emoţii puternice cum ar fi anxietate, depresie, disperare, hiperactivitate sau retragere.

Acestui stadiu îi urmează cel de furie, mânie, supărare cu negarea bolii; consideră diagnosticul eronat şi speră în vindecare. Treptat se acomodează cu boala, înţeleg reversibilitatea ei - trec printr-un stadiu de suferinţă dureroasă, se simt neputincioşi în faţa unui destin injust. Această perioadă are o durată variabilă, de la câteva luni la un an, în funcţie de structura caracterială a părinţilor, de vârsta copilului, de suportul psihologic de care au beneficiat. Cu cât vârsta de debut a bolii e mai mică, cu atât e mai mare impactul psihic al bolii asupra părinţilor, întrucât aceştia se culpabilizează. Când diagnosticul bolii e pus înaintea vârstei de 3 ani, părinţii se simt ei înşişi

răspunzători şi întâmpină dificultăţi în monitorizarea glicemiei, stabilirea dietei, sunt incapabili să înţeleagă nevoia de insulină a copilului.

Problemele medicale ale copilului pot fi privite de părinte şi anturaj ca o reflectare negativă în părinte. Problemele de îngrijire, cele financiare stresează părinţii şi interferă capacitatea acestora de a face faţă situaţiei (mecanismul de coping).

Boala cronică poate antrena fenomenul înstrăinării în căsnicie, dar nu influenţează semnificativ rata divorţurilor deşi poate conduce la acesta.

Respingerea ideii de boală, negarea ei, sentimentul de vină sau mânie pot interfera cu abilitatea părinţilor de a coopera cu echipa medicală.

Referitor la distanţa din cuplul părinte-copil ea poate creşte printr-un mecanism de apărare al părintelui sau poate deveni prea apropiată, uneori intrusivă, putând exista treceri bruşte care confuzează copilul şi afectează modelul relaţiilor ulterioare. În unele familii pot să intervină conflicte cu fraţii mai mari, datorită atitudinii parentale concentrată asupra copilului cu diabet zaharat. Fratele / sora copilului cu diabet poate prezenta o rivalitate, gelozie fraternă, care se poate manifesta printr-un comportament negativist, de confruntare cu părinţii, izbucniri colerice sau disforie manifestată sub formă de anxietate, lamentaţii sau retragere socială.

Până în anul 1970 atitudinea maternală era considerată singura responsabilă de stabilitatea metabolică şi echilibrul psihologic al copilului cu diabet. Azi se vorbeşte de *sistemul familial* care-i include pe toţi membrii familiei: copil, mamă, tată, fraţi. Sistemul familial e o structură organizatorică complexă, care se autoreglează şi care are un mecanism homeostatic, fiind deschisă unui schimb continuu cu mediul extern.

Minuchin (1978) aplică termenul de *diabet psihosomatic* copiilor care deşi îşi administrează insulina prescrisă şi respectă dieta, au repetate episoade de cetoacidoză. Când aceşti copii sunt scoşi din mediul familial şi spitalizaţi, nu mai necesită ajustarea tratamentului.

3. Rolul psihologului / psihopediatrului

Pentru tratamentul DZ e nevoie de o echipă multidisciplinară: pediatru, dietetician, asistent social, pedagog şi psiholog / pedopsihiatru. Controlul metabolic, integrarea şcolară şi socială au fost mai bune în cazurile în care copiii au beneficiat de ajutor multidisciplinar (Laron şi colaboratorii). Asistenţa psihologică trebuie acordată atât copilului cât şi familiei, chiar din prima zi. Consilierea psihologică a părinţilor pentru depăşirea situaţiilor de criză e absolut necesară, ştiindu-se că starea psihică a părinţilor, şi în special a mamei se răsfrânge asupra copilului.

Psihologul / pedopsihiatrul contribuie la depăşirea rapidă a situaţiilor de criză induse de aflarea diagnosticului, la educaţie, autocontrol şi autoterapie.

Rolul psihologului / pedopsihiatrului e esenţial în influenţarea acceptării bolii.

Intervenţia psihologului e absolut necesară:

- la debutul bolii – cu rol în acceptarea bolii;
- în evoluţie- ameliorează calitatea vieţii;
- în adolescenţă – cu rol în depăşirea situaţiilor de criză declanşată de remanierile psihologice.

Intervenţia pedopsihiatrului e necesară când diabetul zaharat asociază:
- tulburări de comportament;
- tulburări afective;
- tulburări ale instinctului alimentar.

Intervenţia psihologului în consilierea părinţilor e utilă întrucât aceştia au tendinţa :
- La culpabilizare – cu riscul de a fi agresivi;
- La depresie – cu riscul transmiterii trăirilor negative copilului;
- La anxietate – cu riscul de a fi hiperprotectivi.

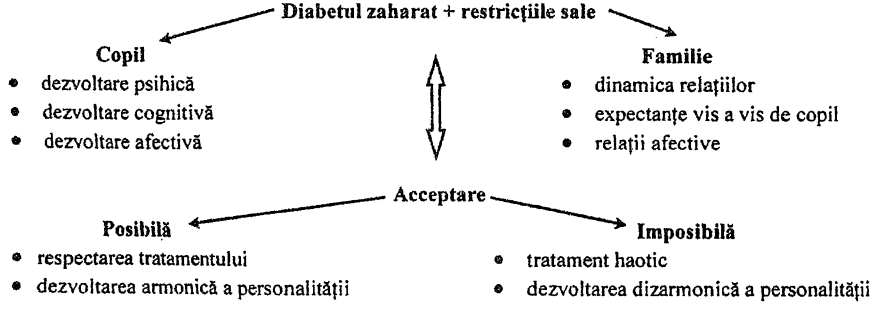
4. Acceptarea bolii

Această boală, despre a cărei vindecare nu poate fi vorba, trebuie acceptată şi considerată ca un atribut personal ce diferenţiază copilul bolnav de ceilalţi, ca o realitate ce nu poate fi schimbată. Termenul de "alianţă'' terapeutică, introdus de Rosenbloom, subliniază că pacientul şi familia sunt terapeuţii de bază ai tratamentului de zi cu zi iar echipa terapeutică constituie "consultanţii"- de unde importanţa acceptării bolii în vederea asigurării unui bun control al bolii. Dacă procesul de acceptare nu se realizează diabetul devine pentru pacient un "inamic in luptă", un "corp străin"ce trebuie rejectat, o povară greu de suportat.

Procesul de acceptare a bolii, odată declanşat, trebuie să fie susţinut şi consolidat prin mijloace pertinente, ajustate în funcţie de capacitatea comprehensivă a copilului şi stadiul de maturare afectivă. Trebuie să se ţină seama de caracteristicile de dezvoltare ale copilului în domeniul afectiv sau cognitiv precum şi de caracteristicile familiale referitoare la modul de relaţie şi comunicare în familie, capacitatea de a înţelege şi accepta boala.

Factorii determinanţi sunt:
- dezvoltarea cognitivă;
- dezvoltarea afectivă;
- personalitatea sa în devenire;
- personalitatea celorlalţi membrii ai familiei;
- impactul psihic al diabetului asupra copilului / familiei.

Fiecare din aceşti factori determinanţi va acţiona cu alţii în cursul dezvoltării copilului contribuind la posibilitatea sau imposibilitatea acestuia de a-şi accepta boala.



5. Probleme psihologice la copiii cu DZ tip I, pe etape de vârstă

- Percepţia bolii
- Impactul asupra:
  - funcţiilor cognitive;
  - funcţiilor afective;
  - comportamentului;
- Probleme psihosociale

5.1. Copiii mici şi preşcolarii

Perioada micii copilării e esenţială în formarea ataşamentului. Mama - figura constantă de ataşament e cea care administrează tratamentul injectabil cu insulină, impune restricţiile alimentare şi limitează activitatea fizică. La aceşti copii poate apare un fenomen de reject al mamei. Evoluţia tulburărilor reactive de ataşament poate merge de la remisie spontană la malnutriţie, regres al controlului sfincterian, semne de depresie, schimbări de comportament, hiperactivitate, scăderea indicelui de inteligenţă.

Copii mici imită conştient sau inconştient atitudinile şi reacţiile parentale . Unii copii manifestă o pasivitate marcată, acceptă totul, nu se opun, de parcă ar fi vinovaţi de boală. În alte cazuri atât copiii cât şi părinţii manifestă angoase, agresivitate, depresie.

În această etapă de vârstă copiii se află în stadiul preoperator al gândirii (după Piajet) , ei fiind incapabili să înţeleagă efectul benefic al tratamentului injectabil cu insulină.

Copilul percepe numai durerea, agresiunea şi consideră injecţiile ca fiind pedepse administrate de părinţi, respectiv de mamă - figura cea mai dragă lui. Explicaţiile logice pe care le dau părinţii privind rolul injecţiilor în menţinerea stării de bine, de sănătate, nu fac altceva decât să accentueze anxietatea copilului. Reacţiile anxioase datorate tratamentului cu insulină şi înţepării degetului pentru monitorizarea glicemiei pot fi reduse prin acţiuni de condiţionare pozitivă - un mic dar, mâncarea ce urmează injecţiei, o jucărie. Colectarea de puncte pentru cadoul promis e foarte atractivă pentru copilul preşcolar (Bela Bartus şi colab.)

La această vârstă riscul hipoglicemiilor severe e mai crescut datorită lipsei de colaborare cu copilul privind simptomele hipoglicemiei. Un alt aspect al acestei etape îl constituie dependenţa totală a copilului de părinte, el necesitând o supraveghere permanentă. La vârsta preşcolară imaturitatea emoţională face dificilă cooperarea cu copilul privind dieta.

5.2. Copiii şcolari (7-12 ani)

La această vârstă copiii au o altă capacitate de înţelegere a bolii întrucât acum se shiţează procesul de identificare şi individualizare. Realizcază şi suferă că sunt diferiţi de alţi copii, şi se simt frustraţi că sunt privaţi de ceea ce altora le e permis. Dificultăţile de acceptare a diabetului se pot manifesta brutal sub formă de agitaţie, iritabilitate, instabilitate afectivă, pierderea încrederii, depresie. Aceste simptome sunt cel mai adesea exprimate în faţa părinţilor care sunt "în prima linie".

Un risc principal din punct de vedere psihologic e că la această vârstă diabetul poate deveni un pretext sistematic de dificultăţi şcolare, instabilităţi comportamentale, sau disfuncţii în relaţionarea intrafamilială.

"Anxietatea de separaţie " e comună copilului şi părinţilor la începerea şcolii. Acestei temeri a copilului şi părinţilor se adaugă cea a personalului şcolar, precum şi răspunsul grupului de colegi. Aceşti copii fiind mai dependenţi de părinţi sunt trataţi în mod diferenţiat de colegi. Datorită lipsei de informare , mulţi din colegi consideră diabetul o boală molipsitoare, de unde teama şi rejetul acestora.

Alimentaţia şi orarul de tratament nu trebuie să-l izoleze de întrunirile organizate în cadrul grupului de colegi. De aceea e foarte important rolul suportiv al familiei şi psihologului în astfel de situaţii.

La vârsta de şcolar mic, copiii pot avea explicaţii iraţionale pentru boală, de exemplu faptul că nu au fost suficient de protejaţi de către părinţii lor, sau că au fost pedepsiţi pentru comportamente necorespunzătoare, reale sau fantasmatice.

După vârsta de 10 ani vorbim de capacitatea de abstractizare a copilului, care se dezvoltă la pubertate şi adolescenţă făcând posibilă înţelegerea semnificaţiei ireversibilităţii şi a posibilelor complicaţii.

Tot acum are loc un transfer gradual al responsabilităţii privind administrarea insulinei şi controlul metabolic, de la părinţi la copil. Adaptarea familiei e influenţată de creşterea rapidă a copilului şi de interesul crescut al acestuia pentru şcoală, specific acestei vârste. Situaţia şcolarului cu diabet e marcată de dificultăţi în respectarea tratamentului, mâncatul pe ascuns, evitarea autocontrolului, dependenţă în stabilirea dozelor de insulină, evitarea gustărilor, inducerea de variaţii metabolice prin dorinţe şi obiective proprii. Cu toate acestea, la această vârstă stima de sine a copiilor, părinţiilor, relaţiile în cadrul familiei, controlul metabolic al diabetului, adaptarea la situaţie sunt semnificativ mai bune decât la vârsta preşcolară.

Cei cu probleme de adaptare sunt descrişi de părinţii lor ca fiind nefericiţi, pasivi, retraşi, ostili, necesitând supraveghere atentă.

5.3. Puberii şi adolescenţii (12 - 18 ani)

Adolescenţa e vârsta:
- autonomizării, identificării şi individualizării;
- explorării relaţiilor interpersonale;
- punerii la îndoială a autorităţii parentale.

Este vorba despre un moment de remaniere psihologică normală care poate fi însă perturbată de descoperirea bolii. În această etapă de vârstă, instabilitatea psihologică favorizează instabilitatea diabetului.

Perioada pubertăţii şi adolescenţei sunt perioade de criză - numită de Erikson "criza de identitate". Adolescenţii trebuie să facă faţă furtunii de emoţii pe care o simt în interiorul sufletului şi ajustărilor între noua fiinţă care au devenit şi noua viaţă care au fost desemnaţi să o trăiască. În planul gândirii se dezvoltă capacitatea de abstractizare.

Adolescentul cu diabet zaharat are înţelegerea reală a dimensiunilor bolii şi a posibilelor complicaţii. La această vârstă temerile legate de apariţia bolii sunt mai realiste, se dezvoltă intens "idealul de sine", creşte preocuparea pentru lumea valorilor. El vrea să schimbe lumea din temelii şi chiar simte că are forţa să o facă. Adolescentul se implică total şi global în ceea ce face. De aici dificultatea de a trăi situaţii de neîmplinire, eşecuri, decepţii. Debutul diabetului la această vârstă e dramatic în plan psihic pentru adolescent. Îşi simte spulberate speranţele, planurile (proiectele) de viitor. Inabilitatea de a-şi continua activităţile favorite trece pe primul plan. Boala poate face imposibilă o carieră plănuită (de exemplu sporturi de performanţă, o carieră militară) şi poate influenţa stabilirea relaţiilor intime, aspecte deosebit de importante ale acestei vârste. Adolescentul poate să aibă sentimentul că a pierdut totul şi să recurgă la soluţii extreme agresivitate, autoagresivitate (suicid).

Diabetul pentru adolescent e un paradox:
- adolescentul aspiră la libertatea sa iar diabetul e perceput ca un obstacol;
- adolescenţa e o schimbare iar diabetul e ireversibil;
- adolescenţa e trecătoare, iar diabetul e constant;
- adolescenţa e o confruntare cu regulile sociale şi parentale, iar diabetul înseamnă reguli ce nu pot fi schimbate;
- adolescenţa e o perioadă de criză , iar diabetul reprezintă un continuum.

Diabetul şi tratamentul lui se întrepătrund cu psihologia adolescentului, iar perturbările psihologice din adolescenţă riscă să afecteze tratamentul. Dacă adolescenţa presupune o schimbare a corpului, diabetul riscă să devină "un corp străin", iar tratamentul "o ameninţare"

Colaborarea echipei terapeutice cu adolescenţii la care diabetul a debutat într-o etapă de vârstă anterioară (preşcolar / şcolar mic) e mai puţin dificilă decât în cazul celor la care diabetul zaharat a debutat în adolescenţă pentru că adolescentul, în căutarea identităţii e în conflict permanent cu adulţii (şi în special cu părinţii). Adolescentul, la care diabetul a debutat mai demult, e educat în privinţa bolii, şi-a format deprinderi privind autoterapia şi autocontrolul.

Declanşarea diabetului la vârsta adolescenţei accentuează starea de criză pe care o traversează în această perioadă. El neglijează sfaturile personalului medical privind dieta, tratamentul cu insulină - pe de o parte, iar pe de altă parte nu acceptă intervenţia părinţiilor, asumarea unei părţi privind responsabilitatea controlului metabolic al diabetului zaharat.

Pierderea autonomiei şi intimităţii personale e dureroasă în special pentru adolescent. La această vârstă valorile glicemiei şi dozele de insulină sunt considerate "proprietate personală" iar interesul părinţiilor privind controlul bolii îl percep ca pe o constrângere. Examinările medicale frecvente ca şi prezentarea valorilor glicemiei (menţionate în carnetele proprii de sănătate) sunt percepute ca stresări şi încălcări ale intimităţii.

La această vârstă la dezechilibrul metabolic contribuie şi modificările fiziologice endocrine care cauzează insulinorezistenţa atât la copii diabetici cât şi nondiabetici.

6. Transferul responsabilității bolii de la părinți la copii

Copilul la vârsta şcolară preia gradual responsabilitatea privind administrarea insulinei şi controlului metabolic. În adolescență, mai mult decât în alte etape ale dezvoltării conflictul transmiterii responsabilității poate deveni dramatic. Transferul brusc poate determina o deteriorare a controlului metabolic şi o relație tensionată părinte - copil. Gradul responsabilității transferate depinde de maturitatea cognitivă şi emoțională precum şi de îndemânarea demonstrată în cursul autoterapiei. După cum au arătat Igersoll şi colaboratorii, nivelele cognitive mai înalte şi maturizarea socială se corelează cu un control mai bun. Transferul timpuriu al controlului metabolic al diabetului de la părinți la copil definește adaptarea familiei la boală. Există însă situații în care adolescenții nu sunt capabili să-şi administreze insulina şi să-şi monitorizeze curent glicemia. În astfel de cazuri părinții sunt obligați să supravegheze aceste manevre şi să se implice în tratamentul bolii.

Într-un studiu efectuat de Micle şi colab. (1997) asupra unui grup de adolescenți s-a încercat identificarea şi înțelegerea problemelor psihologice specifice copiilor diabetici, în scopul îmbunătățirii tratamentului. Chestionarul a fost completat de către 28 de adolescenți având vârsta medie 15,9+/-1,58 ani (14-19 ani) cu o durată medie a diabetului de 4,64+/-3,15 ani (0-12 ani) divizați în două grupe în funcție de HbA1c (grup I HbA1c < 8,5% şi grup II HbA1c > 8,5).

Metodele de cercetare utilizate:

- percepția bolii;
- restricțiile impuse de diabet;
- relațiile cu familia şi cu echipa terapeutică;
- complianța la terapia cu insulină şi dietă;
- controlul metabolic;
- teama de complicații acute şi cronice;
- relațiile şi activitățile sociale;
- perspective profesionale.

Rezultatele testului au arătat că majoritatea, fără diferențe semnificative între grupurile de HbA1c consideră că:

- diabetul i-a ajutat să se cunoască mai bine;
- nu se simt limitați de către boală în a efectua exerciții fizice, în a urma şcoala sau a munci, în a avea un prieten / prietenă sau a petrece cu amicii;
- acceptă intervenția echipei terapeutice în viața lor, în scopul menținerii stării de sănătate;
- consideră dificil să evite dulciurile şi prăjiturile;
- consideră necesare pentru un control bun al diabetului măsurarea cât mai des posibil a nivelului glicemiei, consum redus de dulciuri, servirea gustărilor.

Semnificativ la pacienții cu HbA1c <8,5%:

- consideră bazal prandial terapia cu insulină benefică controlului metabolic;
- discută despre boală cu ceilalți tineri de vârsta lor.

Semnificativ la pacienții cu HbA1c >8,5%:

- îşi exprimă furia de a avea diabet şi sentimentul că sunt diferiți datorită acestei boli;

- se simt restricţionaţi în a servi masa cu prietenii şi în a merge la petreceri;
- consideră dificilă măsurarea nivelului glicemiei şi nu-şi măsoară glicemia atât de des pe cât o indică medicii;
- consideră dificil să-şi amintească la timp de injecţiile cu insulină şi să se înţepe ei înşişi;
- sunt îngrijoraţi de posibila evoluţie nefavorabilă a bolii.

Un procent de 46,4% şi-au exprimat teama de hipoglicemii nocturne, fără diferenţă semnificativă între grupurile de control ale HbA1c.

Un procent de 35,7% recunosc că uneori neglijează tratamentul fără diferenţe semnificative între grupurile de control.

Majoritatea îşi exprimă dorinţa de a avea în viitor o profesie medicală.

Într-un studiu recent efectuat de Paşca şi Micle, în 1999, cu prilejul celei de a XX- a ediţii a "taberei - şcolii de vară- DIA", pe un lot de 44 de adolescenţi, cu ajutorul unui chestionar conţinând 11 itemi, s-a urmărit evidenţierea elementelor/ componentelor de dificultate în cadrul tratamentului DZ, din punct de vedere psihologic, în viziunea copilului şi adolescentului cu diabet.

S-a conceput şi aplicat o scală privind componentele cu dificultate în cadrul tratamentului DZ.

1. Evitarea dulciurilor
2. Testarea urinei
3. Testarea glicemiei
4. Reminders (o viaţă ritmată, mese regulate controale medicale)
5. Completarea caietului de tratament
6. Mesele luate la ore fixe
7. Conţinutul corect al meselor
8. Recoltările în cadrul examenelor medicale
9. Injecţia de insulină
10. Necesitatea controalelor medicale periodice
11. Exerciţiul fizic regulat.

Sub aspectul importanţei 66% consideră de importanţă maximă injecţia cu insulină, 63% exerciţiul fizic regulat, 61,36% testarea glicemiei, 59% reminders, 56,81% conţinutul corect al meselor şi necesitatea controalelor medicale periodice, 50% completarea caietului de tratament (Fig. 19.1.).

Harta componentelor cu dificultate - "ce-ţi displace cel mai mult", surprinde comportamentul celor 44 de subiecţi astfel: 61,36% evitarea dulciurilor, 41% reminders, mese luate la ore fixe şi recoltările, 34% injecţia de insulină şi necesitatea controalelor medicale periodice (Fig. 19.2.).

Din ecuaţia: "ce-ţi displace cel mai mult – ce consideri cel mai important" se poate deduce ceea ce dă starea de disconfort, frustrare, şi anume implicarea particularităţilor de vârstă în evidenţierea unor priorităţi sau nu, cu valenţele compotamentale de mai târziu (Fig. 19.3.).

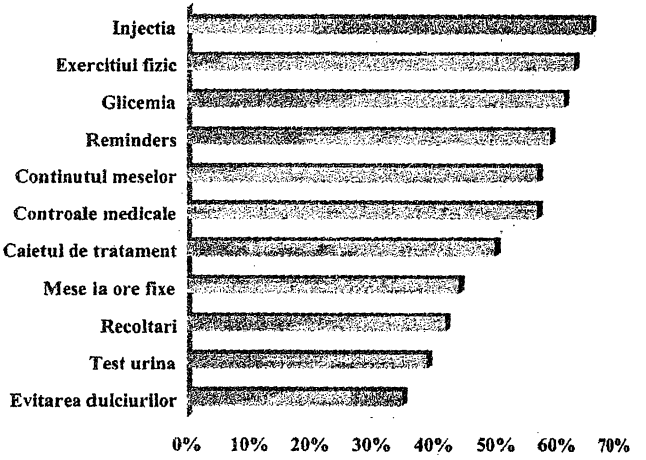


Fig. 19.1. Interpretarea grafică a elementelor considerate importante de pacienții luați în studiu

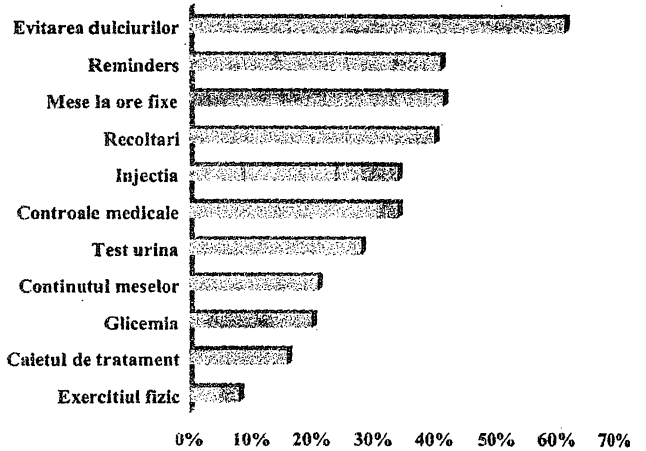


Fig. 19.2. Interpretarea grafică a răspunsului la întrebarea "Ce îți displace cel mai mult în tratamentul DZ?"

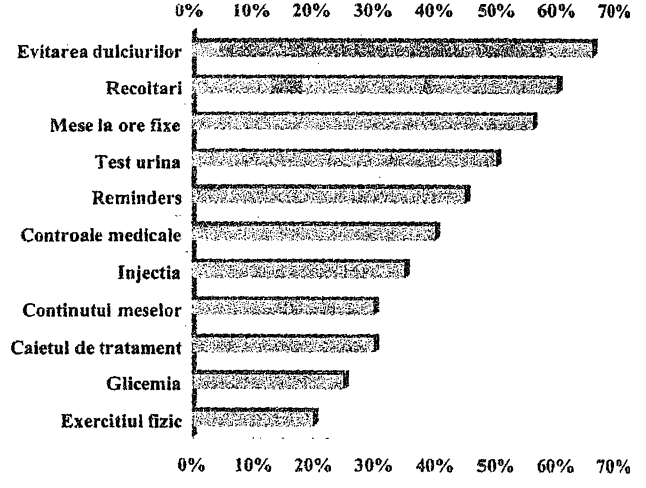


Fig. 19.3. Scala de lisconfort rezultată din ecuația:"Ce îți displace cel nai mult - Ce consideri cel nai important"

7. Tulburări psihice la copiii şi adolescenţii cu DZ

Existenţa copilului diabetic este marcată plurifactorial de stigmatele incurabilităţii bolii, a complicaţiilor, de îngrădirea libertăţii pulsionale impuse de rigorile regimului alimentar, de terapia injectabilă cu insulină, de sentimentul ameninţării cu moartea în caz de intrerupere a tratamentului,de dozările repetate ale glicemiei şi glicozuriei, de atitudinea hiperprotectoare sau de rejecţie a familiei şi a microgrupului social. Toate acestea întreţin ideea de boală gravă şi facilitează regresiunea psihică, simptomatologia psihopatologică apărând astfel comprehensibilă.

S-a constatat o deteriorare a performanţelor şcolare prin impactul diabetului asupra nivelului cognitiv, o incidenţă crescută a tulburărilor de comportament şi o predispoziţie spre depresie, anxietate, tulburări ale instinctului alimentar. Incidenţa tulburărilor psihice e de două ori mai mare la diabetici decât in populaţia generală.

Psihopatologia copilului cu diabet nu e un fapt inevitabil cu condiţia să nu fi avut înainte dificultăţi de adaptare la mediul familial şi /sau şcolar.

7.1. Diminuarea performanţelor cognitive

Ack a efectuat un studiu la adolescenţi aparţinând aceluiaşi mediu socio-cultural. A investigat coeficientul de inteligenţă, coordonarea vizuo-spaţială, procesul de învăţare şi memorare, atenţia, viteza de reacţie motorie şi mintală. Cei la care diabetul a debutat la o vârstă mai mică de 5 ani au fost afectaţi în fiecare domeniu cognitiv.

Complicaţiile diabetului şi tratamentul cu insulină afectează independent integritatea structurală şi funcţională a creerului. Primii 5 ani constituie perioada de creştere maximă şi schimbări ale sistemului nervos central şi din acest motiv insulta biochimică are un efect advers pe termen lung. Există o relaţie directă intre coeficientul de inteligenţă şi numărul crizelor hipoglicemice severe la copiii la care diabetul a debutat la o vârstă mai mică de 5 ani. La cei la care diabetul a debutat la o vârstă mai mare de 5 ani nu s-au semnalat diferenţe statistice.

Sunt acceptate două ipoteze:

- prima ipoteză - stresul şi problemele psihosociale în familiile cu copii cu diabet interferă cu dezvoltarea cognitivă, pe de o parte reducând, pe de alta, modificând oportunităţile de stimulare;
- a doua ipoteză susţine că deficitul cognitiv are o origine organică şi că există o legătură directă între crizele hipoglicemice şi dezvoltarea neuroanatomică.

7.2. Tulburări de comportament

Modul de comportament oscilează de la injecţii cu insulină în secret, sau supradozare - cu hipoglicemii severe, la omitere intenţionată a unor mese si a tratamentului cu insulină. Aprecierea exclusivă în aceste situaţii doar a glicemiilor duce la încadrarea eronată în forma de diabet instabil ("brittle diabetes"). Un alt aspect al tulburărilor de comportament întâlnit mai ales la adolescenţi îl constituie falsificarea carnetului de sănătate.

Carnetul de sănătate - dezvăluie abateri de la dietă, episoade de hipo/ hiperglicemie, analize neglijate, faţă de care copilul, dar mai ales adolescentul se simte culpabil. Prin modificarea rezultatelor din carnet ei speră în modificarea în mod "magic" a realităţii. În cazul unor adolescenţi accesele de furie pot fi la originea

falsificării carnetelor întrucât ei refuză să creadă în utilitatea lor, neadmițând că "viitorul lor depinde de niște cifre". Cei mai revoltați dintre ei rejectează ideea obligativității în viața lor a tratamentului injectabil , a dependenței de cuceririle științei, de corpul medical și de insulină.

Atitudinea psihologului constă în a-l determina să-și modifice comportamentul, în a-l ajuta să capete conștiința controlului bolii iar la nevoie să se asigure de colaborarea cu medicul diabetolog și părinții.

Complicațiile bolii sunt precum "sabia lui Damocles" frecvent utilizate de diabetolog și părinți pentru a-i convinge pe copii să-și urmeze corect tratamentul. Copilul și adolescentul sunt incapabili, din rațiuni diferite, să suporte povara unei *conștiințe forțate* - copilul, pentru că nu este capabil să-și poarte singur de grijă, iar adolescentul - în contextul crizei pe care o traversează.

Relația copil-medic / psiholog trebuie să fie una de încredere care să permită evitarea tulburărilor de conduită.

7.3. Abuzul copilului și neglijarea

O expresie a creșterii stresului în familiile cu copii cu diabet e creșterea prevalenței abuzului și neglijării la 15-20% din copiii cu diabet. (Horan și colab.)

Abuzul fizic și sexual nu e semnificativ mai mare la copiii cu diabet însă abuzul emoțional și neglijarea e o cauză frecventă a instabilității metabolice.

7.4. Tulburări afective

Depresia - poate apare ca un răspuns psihologic la o afecțiune cronică , sau ca un răspuns la o complicație a diabetului. Depresia se poate datora unui stres de viață independent de diabet sau unei predispoziții genetice spre depresie. Depresia poate oscila de la sentimente de tristețe, dezamăgire, descurajare, până la tulburare afectivă.

Criteriile pentru episod depresiv în cazul copiilor sunt:
- iritabilitatea
- diminuarea interesului și a plăcerii
- insomnia / hipersomnia
- diminuarea abilității de concentrare
- idei suicidare

Pentru diagnostic sunt necesare prezența a cinci criterii, timp de două săptămâni, în condițiile în care aceste simptome nu se datorează unui factor organic.

E dificil de diferențiat fatigabilitatea și letargia datorate depresiei de cele datorate unui diabet necontrolat.

Un risc special al diabeticilor depresivi e cel suicidar prin supradoză de insulină sau prin omiterea tratamentului.

La pacienții depresivi s-au găsit fluctuații ale nivelului cortizolului în sensul creșterii producției de cortizol plasmatic. De asemenea e general acceptată insulinorezistența relativă în depresie. La pacienții depresivi atât diabetici cât și nondiabetici s-au găsit fluctuații ale hormonilor axului hipotalamo-hipofizo-

corticosuprarenalian manifestate printr-o creştere a nivelului cortizolului în cursul după-amiezii şi serii. Aceste modificări endocrine influenţează nivelul glicemiei.

Tratamentul constă în antidepresive triciclice şi psihoterapie. Utilizarea antidepresivelor e dificilă la diabetici datorită sedării, hipotensiunii ortostatice, efectelor anticolinergice ce pot cauza tahicardie şi pot exacerba neuropatia.

Anxietatea - Diabetul zaharat generează anxietate pentru că e privit ca o barieră pentru multe activităţi fizice şi sociale. Rolul psihologului e să insiste asupra faptului că o viaţă normală e perfect posibilă dacă pacientul se supune tratamentului, că sportul favorit, întâlnirile cu colegii si îndeletnicirile preferate nu sunt limitate de DZ. Toate aceste informaţii vor reduce anxietatea copilului diabetic şi îl vor ajuta să-şi menţină optimismul.

Moran (1984) a raportat un nivel crescut al anxietăţii la copiii şi adolescenţii cu diabet în relaţie cu teama pentru hipoglicemie şi coma hiperglicemică precum şi asupra complicaţiilor vasculare tardive.

7.5. Tulburări ale instinctului alimentar

- anorexia nervoasă
- bulimia nervoasă

Tulburările de alimentaţie afectează 7% din tinerele cu diabet (Steel şi Young) şi sunt asociate cu o afectare precoce microvasculară. Anorexia poate fi întâlnită şi la băieţii diabetici, asociindu-se frecvent cu neuropatia.

Tulburările de alimentaţie influenţează prognosticul pe termen lung al diabetului prin manipularea dozelor de insulină, pentru a promova scăderea în greutate.

Criteriile DSM (Asociaţiei Americane de Psihiatrie) includ pentru anorexie:

- greutatea corporală menţinută la cel puţin 15% sub cea normală;
- pierderea greutăţii e autoindusă prin vome autoprovocate, purgaţii, exerciţii excesive;
- distorsionarea imaginii corporale, pacientul impunându-şi un prag de greutate scăzut;
- tulburarea endocrină globală implicând axa hipotalamo-hipofizo-gonadală (manifestată la fete prin amenoree).

În cazul bulimiei apare foame intensă şi irezistibilă cu supraalimentare . Pacientul încearcă să contracareze efectele de îngrăşare prin vomă autoprovocată şi abuz de purgative.

Psihopatologia constă în teama de îngrăşare, în faptul că îşi fixează un prag ponderal mult sub greutatea premorbidă. La început scăderea în greutate se poate datora dietei. Această preocupare excesivă pentru regimul alimentar, greutate, alături de insulinoterapie vulnerabilizează copilul cu diabet.

La copiii diabetici cu tulburări ale instinctului alimentar, o influenţă negativă o au părinţii hiperprotectivi, rigizi şi cu conflicte de familie nerezolvate.

Într-un studiu efectuat de către Mircea T. şi colaboratorii (1983), cu prilejul taberelor de vară pentru copiii şi adolescenţii cu diabet zaharat au fost investigaţi 25 de copii cu DZ cu vârsta 11-16 ani. Ei au fost grupaţi în funcţie de durata de evoluţie

a bolii: grup 1- cu o evoluţie a bolii <3 ani, grup 2 -cu o evoluţie a bolii >3 ani.

Autorii au utilizat metoda interviului semistructurat, examen clinic psihiatric şi scale de evaluare.

La analiza comparativă a datelor se remarcă diferenţe în ceea ce priveşte frecvenţa, ponderea, şi intensitatea simptomelor ce conturează structurarea particulară a psihologiei copilului diabetic. Astfel la debutul bolii se remarcă frecvenţa maximă a hipocondriei şi tulburărilor de schemă corporală, datorate raportării modificate faţă de propriul corp , pe care îl resimte vulnerabil. Reprezentarea (testul omuleţului, familiei) este deficitară, în desen lipsind în general corpul (60%) sau fiind net schematizat. Raportarea activă la propriul corp împiedică existenţa degajată, cu sentimentul frustrării libertăţii de acţiune, contactul cu lumea fiind realist dar inhibat. Vulnerabilitatea schemei corporale face ca trăirea eului să fie nesigură, pacientul se simte în contradicţie cu sine şi cu lumea înconjurătoare, resimţind acut nevoia securizantă a contactului social paralel cu respingerea acestuia.

Diabeticul trăieşte nesigur lumea, cu un remarcabil efort de încadrare, cu un consum suplimentar de energie .

La grupul 2 scad evident simptomele hipocondriace şi tulburările de schemă corporală structurarea fiind jalonată de un gradient crescut al anxietăţii şi depresiei (80% din cazuri).

8. Principii psihoterapeutice

În cazul copiilor cu diabet o importanţă deosebită o are prevenţia primară. O dată cu aflarea diagnosticului copilul şi familia trebuie să beneficieze de consiliere psihologică şi la nevoie de psihoterapie. Prevenirea trebuie să constituie obiectivul major al eforturilor serviciilor de sănătate mintală şi învăţarea deprinderilor psihologice de a face faţă vieţii reprezintă un mare pas înainte.

Noile cunoştinţe provenite din cercetarea ştiinţifică în neuropatologie şi neuropsihologie au pus în evidenţă influenţele a o serie de factori de risc care vulnerabilizează copilul . Factorii de risc au fost subîmpărţiţi în factori de risc relativi, adiţionali, şi chiar protectivi. (Rutter 1985). Aceasta vrea să demonstreze că nu o protecţie de tip "seră" este aceea care poate asigura invulnerabilitatea pentru psihopatologia copilului, dar că există o serie de factori a căror proporţii inadecvate, chiar naturali fiind pot deveni dăunători printr-un grad de acţiune plurifactorială.

Factorii care fac ca un copil să se dezvolte optimist, comunicativ şi fericit sunt să aibă părinţi care să se bucure pe deplin de el, să-l trateze cu naturaleţe, fără multă agitaţie, critici sau îngrijorări. Când părinţii ridică un zid de hiperprotecţie copilul va creşte probabil interiorizat, nesatisfăcut, dezamăgit, cu sentimentul că e ciudat.

Psihoterapia de grup e utilă atât copiilor cât şi părinţilor. Psihoterapiile de grup, în special cu grupuri de puberi şi adolescenţi, au ca scop armonizarea întregului grup şi rezolvarea problemelor de psihoterapie a fiecărui membru în parte .(Holdevici)

Psihoterapia comportamentală influenţează acceptarea bolii. Epstein şi colaboratorii au propus sistemul recompensei pentru rezultate bune ale testului de urină. Investigaţiile au arătat o îmbunătăţire a autocontrolului în astfel de situaţii.

Terapiile de relaxare au fost de asemenea asociate cu îmbunătăţirea controlului metabolic.

Terapia familială - diabetul are un rol central în interacţiunile din cadrul familiei, acestea fiind cu atât mai bune cu cât au fost mai puţin alterate înainte de debutul bolii. În cazul familiilor cu copil diabetic concentrarea atenţiei părinţilor şi în special a mamei se orientează spre acesta . Mama acordă mai puţină atenţie celorlalţi copii şi soţului contribuind indirect la deteriorarea relaţiilor familiale. Tensiunea familială e resimţită de copilul cu diabet şi se poate manifesta prin episoade recurente de cetoacidoză. Terapia familială are ca scop identificarea acestor probleme şi rezolvarea lor.

Taberele- experienţa acumulată pe parcursul acestora creşte substanţial independenţa copiilor cu diabet şi le îmbogăţesc comportamentul de autoîngrijire. Motto-ul taberelor este " Eu pot să stăpânesc diabetul ". Pentru personalul medical e o oportunitate excepţională de înţelegere mai profundă a problemelor de zi cu zi cu care se confruntă copilul cu diabet . Prezenţa psihologului în tabără permite recunoaşterea şi intervenţia precoce în problemele psihosociale. Mc Graw şi Travis au observat o creştere a stimei de sine asociată experienţelor din tabără.

Centrele rezidenţiale -sunt o alternativă la hospitalizare, absenteism / abandon şcolar, comportamente antisociale . Aceste probleme sunt rezultatul mediului patologic şi nonsuportiv. În astfel de centre copiii ar putea beneficia de supraveghere medicală şi asistenţă psihologică şi socială. Când reabilitarea familiei este posibilă copiii se pot întoarce în cadrul acesteia.

Psihoterapii de grup pentru părinţi -acestora le este de folos să discute cu alţi părinţi care au probleme similare cu ale lor . În grup părinţii scapă de culpabilitatea legată de problemele copilului lor, grupul fiind suportiv pentru acest aspect. În cursul terapiei părinţii sunt ajutaţi de psihoterapeut şi de ceilalţi părinţi să găsească cele mai bune soluţii la problemele lor. Adesea părinţii încearcă sentimente negative (furie, frustrare, disperare vinovăţie), sentimente pe care le este greu să le recunoască deschis. Pentru ei este benefic, să-şi dea seama că şi alţi părinţi sunt în aceeaşi situaţie, iar discuţiile îi pot ajuta să înţeleagă cum apar astfel de sentimente şi cum pot să le facă faţă.

9. Sfaturi practice

Prima întâlnire cu părinţii e de preferat să se desfăşoare în absenţa copilului. E important să primească informaţii clare, precise, comprehensibile. Trebuie ajutaţi şi încurajaţi să nu se culpabilizeze; e important să cunoască faptul că diabetul poate să apară la oricine, pentru a-i scuti de căutarea în familie a unor "vinovaţi". În condiţiile în care nu acceptă diagnosticul, nu trebuie contrazişi, întrucât procesul acceptării bolii se desfăşoară gradual, în timp. E necesar să înţeleagă că viaţa copiilor cu diabet zaharat se desfăşoară firesc, că dezvoltarea psihologică e armonioasă în condiţiile în care i se acordă bolii atenţia şi îngrijirea necesară.

Copilul trebuie să afle că nu e vinovat de boală, că nu e pedepsit pentru eventuale greşeli. E importantă crearea unor relaţii afective între copil şi medicul curant, a câştigării încrederii, în scopul înlăturării temerilor privind tratamentul şi dieta.

E necesar să fie încurajaţi că injecţiile cu insulină şi înţepăturile efectuate la testarea glicemiei, vor fi mai puţin dureroase în timp iar alimentaţia poate conţine marea majoritate a alimentelor fracţionate în mai multe mese. La copiii mici reacţiile anxioase pot fi reduse prin acţiuni de condiţionare pozitivă, cum ar fi de exemplu un mic dar, sau colecţionarea de puncte pentru cadoul promis. Copiilor mai mari e nevoie să li se explice că boala nu interferă negativ cu activităţile şcolare şi recreative, că un tratament bine condus nu-I îngrădeşte în a duce o viaţă similară prietenilor lor fără diabet zaharat.

Temerea părinţilor privind durerea provocată de înţepătură poate fi înlăturată prin autoexperimentare.

În familiile cu mai mulţi copii e important ca părinţii să nu manifeste tendinţe hiperprotective sau părtinitoare copilului cu diabet, ci să-i trateze la fel.

Părinţii trebuie să fie fermi şi consecvenţi în ceea ce spun copilului pentru a nu-l dezorient . E absolut necesar să existe o relaţie de colaborare, de încredere reciprocă. E important ca interdicţiile pe care le impun să fie urmate de explicaţii, astfel încât copilul să înţeleagă efectul benefic al acestora asupra stării lui de sănătate.

Părinţii trebuie să-şi păstreze calmul când copiii greşesc, sau nu reuşesc să respecte regulile impuse de boală şi să nu le impună o disciplină riguroasă, care le-ar putea creşte anxietatea în propriile forţe în "relaţia" cu boala.

Procesul predării responsabilităţii privind controlul metabolic al bolii trebuie să se facă treptat, astfel încât copilul să-l perceapă ca pe un proces firesc şi nu ca pe o povară. Părinţii trebuie să supervizeze cu discreţie efectuarea tratamentului şi a controlului metabolic. Atunci când apar acte de indisciplină, copilul trebuie să înveţe să şi le recunoască, iar părinţii trebuie să adopte o atitudine care să-I încurajeze să-şi recunoască vina.

E absolut necesară o pregătire teoretică privind diabetul zaharat, care să se realizeze în funcţie de nivelul de dezvoltare al copilului şi nivelul de înţelegere al părinţilor . Aceasta ar putea permite recunoaşterea rapidă a semnelor de hipoglicemie şi hiperglicemie atât din partea părinţilor cât şi a copilului.

Cu cât gradul de cunoaştere şi instruire e mai înalt cu atât controlul bolii e mai bun.

REZUMAT:

Stabilirea diagnosticului de diabet zaharat implică atât o criză biologică, cât şi una psihologică – de adaptare a copilului şi familiei.

Copiii şi adolescenţii cu diabet zaharat au o dezvoltare psihologică armonioasă. Nu există o personalitate "diabetică", ci anumite trăsături de personalitate care nu sunt specifice diabetului fiind în legătură cu boala cronică.

Reacţiile psihologice declanşate de debutul bolii sunt influenţate de:

- vârstă;
- suportul psihologic al familiei şi specialiştilor;
- nivelul socio-economic.

Cu cât vârsta de debut e mai mică, impactul psihic al bolii e mai mare asupra părinţilor, aceştia culpabilizând adesea boala copilului.

La vârsta adolescenţei impactul psihic e major, datorită capacităţii adolescenţilor de înţelegere reală a dimensiunilor bolii, a ireversibilităţii şi a posibilelor complicaţii.

Pentru stabilitatea metabolică şi echilibrul psihologic e necesară implicarea întregului sistem familial şi a unei echipe multidisciplinare (pediatru, dietetician, asistent social, pedagog şi psiholog / pedopsihiatru).

Rolul psihologului / pedopsihiatrului e esenţial în influenţarea acceptării bolii, în "a învăţa copilul să trăiască cu diabetul" şi în a interveni suportiv la nevoie.

Bibliografie

***DSM IV -Diagnostic and Statistical Manual (American Psichiatric Association), Fourth ed, Washington, DC , American Psychiatric Association, 1994

***ICD -10 Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament - Simptomatologie şi diagnostic clinic, ed. All, Bucureşti 1998

***Tratat de Psihiatrie Oxford - ediţia a II-a , editat de Asociaţia Psihiatrilor liberi din România şi Geneva Initiative on Psychiatry,Bucureşti – Amsterdam, 1994

Andronikov Sangl - Problemes psychologique de l'enfant diabetique, în Czernikow P. Dorchy H. Diabetologie Pediatrique, Doin Editeurs, 1989: 364-383

Barker Ph - Basic child Psychiatry, Fifth. Ed., Blakwell scientific publication, 1988

Bartus B., Hagge W. - Probleme psihologice ale copiilor şi adolescenţilor cu diabet. În V. Şerban, S Brink - Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului, Ed. De Vest, 1996, 185-206

Berk L - Child development, Ed Allyn and Bacon, Boston, London, Sydney , Toronto,1988

Holdevici I. - Elemente de psihoterapie, ed All 1996, 179-218.

Holmes C.S .- Neuropsychological and behavioral aspects of diabetes 1990, Ed. Springer-verlag, New York Berlin Heidelberg London Paris Tokyo Hong Kong

Huber W. - Psihoterapiile - terapia potrivită fiecărui pacient,ed. Ştiinţă şi tehnică, Bucureşti,1997

Lăzărescu M. - Psihopatologie clinică , ed. Hellicon , Timişoara, 1994

Micle I, Sabău I, Mărăzan M - Utilitatea taberei de vară pentru copiii diabetici în tratamentul diabetului insulinodependent-public. În volumul de rezumate al celui de-al XXIII Congres Naţional de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice , Cluj-Napoca 1997

Minuchin S - Familles en Therapie,ed. Eres, Ramonville Saint-Agne, 1998

Mircea T. Psihologia şi psihopatologia dezvoltării copilului mic,ed. Augusta , Timişoara 1999

Mircea T.- Tulburări psihopatologice ale bolnavului cu diabet zaharat. ed. Facla , Timişoara,1983

Rosenbloom A., Silverstein J.,Riley W.,Limited joint mobility in childhood dia-

betes: family studies. Diabetes Care. 1983;653-662
Rutter M., Garmez Y.- Developmental psychopatology, in P Mussen (ed.) , Handbook of Child Psychology , New York , Wiley ,1983
Rutter M., Taylor E.,Hersov L. - Child and adolescent psychiatry Modern Approaches(3ed.), ed. Blackwell science, London 1994

CAPITOLUL XX

PROGNOSTICUL ŞI COMPLICAŢIILE DIABETULUI ZAHARAT

IOAN SABĂU, MONICA MĂRĂZAN

1. Istoric

Până la descoperirea insulinei, în 1921, de către compatriotul nostru Nicolae Paulescu, bolnavii cu DZ tip 1 decedau prin comă cetoacidotică.

După introducerea insulinei în tratamentul DZ, a urmat o perioadă optimistă în ceea ce priveşte prognosticul acestei boli, în sensul creşterii speranţei de viaţă a pacienţilor.

La 15-20 de ani de la utilizarea insulinei, s-a semnalat apariţia complicaţiilor cronice. Acestea pot fi prevenite prin corectarea "cauzei", care este hiperglicemia.

Multiple studii (DCCT - Diabetes Control and Complications Trial şi UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study) au demonstrat că menţinerea normoglicemiei poate preveni apariţia complicaţiilor cronice sau le poate întârzia evoluţia.

Trebuie menţionat faptul că, cu toate eforturile de menţinere a normoglicemiei, metodele terapeutice actuale nu pot decât să corecteze parţial scăderea absolută sau relativă a secreţiei celulelor β pancreatice.

Administrarea exogenă a insulinei în ţesutul celular subcutanat determină obţinerea unei concentraţii inferioare a acesteia în circulaţia portală; insulina endogenă, având o concentraţie maximă la acest nivel.

Aceasta ar explica faptul că un echilibru metabolic considerat bun (HbA1c<7,5%) nu poate preveni în totalitate instalarea în timp a complicaţiilor cronice.

2. Clasificarea complicaţiilor

Tentativele de clasificare a complicaţiilor cronice ale diabetului au fost îngreunate de imposibilitatea includerii tuturor modificărilor clinice într-o categorie bine definită.

Din punct de vedere didactic, am încercat elaborarea următoarei clasificări:

- complicaţii nutriţionale
  - sindrom NOBECOURT
  - sindrom MAURIAC
- complicaţii metabolice (dislipidemii)

- complicaţii cronice degenerative
  - vasculare
    - ♦ microangiopatia - renală, retiniană, neuropatia
    - ♦ macroangiopatia - ateroscleroza, cardiopatia.
  - neurologice
  - necroza lipoidică
  - limitarea mişcărilor articulare (cheiroartropatia).

3. Complicaţii nutriţionale

3.1. Sindromul Nobecourt

În 1919, Nobecourt descrie un sindrom clinic caracterizat prin: retard în dezvoltarea staturală, abdomen mărit în volum prin hepatomegalie importantă - *indusă de steatoză,* membre fragile, fese plate.

3.2. Sindromul Mauriac

În anul 1934, Mauriac descrie un sindrom particular întâlnit la unii copii cu debut de DZ înaintea pubertăţii, caracterizat prin retard în dezvoltarea staturală (nanism armonic), obezitate cu dispoziţie particulară (faciotronculară), facies de păpuşă "în lună plină", cuperoza pometilor, osteoporoză, hepatomegalie nedureroasă (ficat în acordeon), retard pubertar.

Acest sindrom a fost descris în perioada în care tratamentul insulinic era rudimentar şi controlul metabolic destul de relativ. În prezent, el nu se mai înregistrează în ţările dezvoltate, totuşi, în ţara noastră, poate fi apreciat cu o frecvenţă de 5-7 cazuri la 1000 de pacienţi la care boala a apărut înainte de vârsta de 15 ani (Ionescu Târgovişte).

Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic cronic existent înaintea pubertăţii şi în timpul acesteia, în momentul în care, în mod obişnuit, există un puseu de creştere rapidă.

Cauzele dezechilibrului metabolic se datorează unei subinsulinizări cronice ce determină hiperglicemie, hipercortizolemie, cetogeneză exagerată, precum şi a unei diete dezechilibrate ca raport al principiilor nutritive (hipoglucidică, hipoprotidică şi hiperlipidică).

Biochimic, se remarcă o alterare profundă a tuturor metabolismelor intermediare.

Markerul dezechilibrului metabolico-glucidic este hemoglobina glicozilată (HbA1c), a cărei valoare este constant crescută peste 12%. Metabolismul lipidic este afectat îmbrăcând tabloul de hiperlipoproteinemie tip IV (hipertrigliceridemie) şi hiperlipoproteinemie tip II B (hiperlipidemie mixtă).

Hipercortizolismul poate explica neoglucogeneza exagerată din proteine realizând o privare proteică de natură endogenă.

Constelaţia endocrină nefavorabilă (hipoinsulinism, hipercortizolism şi hiperGH) explică utilizarea neadecvată a proteinelor, pe care le deturnează de la rolul lor structural către cel energetic.

Modificările histologice hepatice includ prezenţa unor hepatocite voluminoase, turgescente datorate încărcării cu glicogen, alături de o steatoză hepatică variabilă. Celulele prezintă nuclei vacuolari sau picnotici şi o reacţie fibroasă moderată. Elementul histologic caracteristic constă în *prezenţa intranucleară a glicogenului* care are o structură diferită de cel prezent în citoplasmă, spre deosebire de sindromul Nobecourt în care predomină steatoza.

Modificările structurale pot rămâne, uneori, fără corespondent biochimic de alterare funcţională hepatică.

4.Complicaţii metabolice

Dislipidemiile reprezintă una din cele mai frecvente anomalii metabolice din DZ şi unul dintre cei mai importanţi factori de risc cardiovascular (la vârsta adultă) prezenţi în această boală. Valorile normale ale parametrilor lipidici sunt redate în Tabelul 20.1.

Tabelul 20.1. Valorile normale ale parametrilor lipidici

Colesterol seric total	Sub 190 mg% (sub 5 mMol/l)
Trigliceride serice (TG)	Sub 180 mg% (sub 2 mMol/l)
Colesterol HDL (HDLc)	Peste 40 mg% (peste 2 mMol/l)
Colesterol LDL (LDLc)	Sub 115 mg% (sub 3 mMol/l)

Clasificarea hiperlipidemiilor după Asociaţia Europeană de Ateroscleroză (European Atherosclerosis Society - EAS), este redată în tabelul 20.2.

Tabelul 20.2. Clasificarea hiperlipidemiilor după EAS

Formele dislipidemiilor	Parametrii lipidici	
	Colesterol (mg%)	Trigliceride (mg%)
HIPERCOLESTEROLEMII		
• de graniţă	190 – 249	< 180
• moderate	250 - 300	
• severe	> 300	
HIPERTRIGLICERIDEMII		
• moderate	< 190	180 – 400
• severe	<190	> 400
HIPERLIPIDEMII MIXTE		
• moderate	190 – 300	180 – 400
• severe	> 300	> 400

Din motive practice s-a renunţat la clasificarea lui Frederickson din 1967, completată în 1970 de Comitetul de experţi OMS, bazată pe fenotipizarea lipoproteinelor. Corespondenţa dintre cele două clasificări este redată în tabelul 20.3.

Tabelul 20.3. Clasificarea hiperlipoproteinemiilor

Tipul	Afectare lipoproteică (Frederickson)	Clasificare actuală
I	Chilomicroni	Hipertrigliceridemie
II A	LDL	Hipercolesterolemie
IIB	LDL+VLDL	Hiperlipidemie mixtă
III	IDL	Hiperlipidemie mixtă
IV	VLDL	Hipertrigliceridemie
V	VLDL+Chilomocroni	Hipertrigliceridemie

În DZ tip 1 apare "lipemia diabetică" clasică ce se caracterizează prin hipertrigliceridemie (TG = 500-1000mg%) reversibilă prompt după insulinoterapie şi echilibrare metabolică.

Mecanismele hiperlipidemiante implicate sunt creşterea producţiei TG-VLDL cu scăderea HDLc, scăderea activităţii lipoproteinlipazei (LPL), creşterea lipolizei şi a acizilor graşi liberi (AGL). Aceste mecanisme sunt induse de deficitul de insulină, sau de insulinorezistenţă (rar în DZ tip 1).

În DZ tip 1 echilibrat metabolic nu se notează modificări lipidice.

În DZ tip 1 dezechilibrat sau în debut cresc TG şi scade HDLc, eventual creşte şi LDLc. Aceste modificări formează tabloul de hiperlipoproteinemie tip IV (hipertrigliceridemie) şi/sau hiperlipoproteinemie de tip II B (hiperlipidemie mixtă).

5.Complicaţiile cronice degenerative ale diabetului zaharat tip 1

5.1. Microangiopatia diabetică

5.1.1. Patogenia microangiopatiei diabetice-baza biochimică a complicaţiilor cronice

În centrul fiziopatologiei DZ stă deficitul de insulină; secundar, se înregistrează alterări hormonale multiple, în special ale hormonilor de contrareglare: glucagon, cortizol, hormon de creştere, catecolamine, hormoni tiroidieni. Aceste tulburări joacă un rol important în medierea dezechilibrelor metabolice caracteristice diabetului şi în generarea complicaţiilor cronice.

Dezechilibrele biochimice, care intervin mai frecvent în apariţia complicaţiilor cronice caracteristice pentru DZ, sunt comune microangiopatiei renale sau retiniene şi neuropatiei diabetice.

Hiperglicemia este o condiţie "sine qua non" a diabetului zaharat. Glucotoxicitatea nu a putut fi stabilită până în prezent. Hiperglicemia este capabilă să inducă în mod secundar tulburări în metabolismul proteinelor (glicozilarea hemoglobinei sau a altor proteine) sau a lipidelor (hipertrigliceridemie şi/sau hipercolesterolemie), având în acest fel o influenţă indirectă asupra structurii şi funcţiei multor ţesuturi şi organe.

Glicoproteinele sunt constituenţi de bază ai membranelor bazale ocupând un loc central în discuţia biochimiei microangiopatiei. Se găsesc în numeroase structuri celulare (membrană, citoplasmă), supracelulare (ţesut conjunctiv, membrane bazale)

sau plasmatice (hormoni, enzime). La persoanele cu diabet şi în special la cele care au complicaţii cronice sunt uşor crescute, neputându-se preciza rolul lor în patogenia complicaţiilor cronice. Glicoproteinele pot participa, alături de fibrinogenul crescut, la inducerea vâscozităţii exagerate a serului, element important în patogenia retinopatiei şi nefropatiei diabetice. Creşterea vâscozităţii ar scădea fluxul sanguin prin vasele mici, primul stadiu al tulburărilor ce induc leziunile microvasculare.

În microangiopatia diabetică, leziunea caracteristică este îngroşarea membranei bazale, secundară tulburărilor metabolismului mucopolizaharidelor. Gradul îngroşării pare a fi dependent de durata diabetului şi importanţa dezechilibrului metabolic. Modificările induse de depunerile glicoproteice - în membrana bazală glomerulară - explică proteinuria.

Activitatea glucoziltransferazei, care imprimă viteza de transfer a glucozei pe lanţul peptidic, este mult crescută la persoanele cu diabet.

Hemoglobinele glicozilate (HbA1) apar printr-o reacţie neenzimatică, de cuplare a unei molecule de glucoză pe N (azot) terminal al lanţului B al hemoglobinei. Mărimea glicozilării este dependentă de valoarea glicemiei şi de ritmul de formare a noilor hematii. S-a constatat că "amprenta diabetică" se pune, în special, pe ţesuturile insulinoindependente, unde glicozilarea proteinelor se face pe aceeaşi schemă precizată pentru hematii. Glicozilarea proteinelor-în aceste celule-determină alterarea funcţiei acestora precipitând instalarea modificărilor ce caracterizează complicaţiile cronice. Cantitatea proteinelor glicozilate este dictată de ritmul lor de formare, de reversibilitatea reacţiei şi de timpul de înjumătăţire al proteinei. Rezultă că, unele modificări de acest tip sunt reversibile prin readucerea glucozei în limite normale. Afinitatea crescută a hemoglobinei glicozilate pentru oxigen explică, în parte, hipoxia tisulară.

Acumularea, în unele ţesuturi, a intermediarilor căii "poliol" poate explica unele modificări survenite în structura cristalinului (cataracta diabetică), a neuronilor (neuropatia diabetică), a aortei (ateroscleroza vaselor mari).

Intermediarii căii "poliol" cuprind sorbitolul şi fructoza, a căror formare este mediată de două enzime (vezi fig. 20.1.) Prima, aldozoreductaza, reduce aldehida zaharurilor (glucoza, galactoza, xiloza) la alcoolii corespunzători. Întrucât aceşti alcooli nu difuzează rapid din celulă, ei se pot acumula în cantităţi mari. A doua enzimă, polioldehidrogenaza, poate transforma sorbitolul în fructoză, care poate difuza din ţesuturile unde s-a format. S-a afirmat că acumularea sorbitolului sau a galactiolului (provenit din galactoză) în stările hiperglicemice sau galactozemice, duce la tumefierea osmotică şi, eventual, la modificarea arhitecturii celulare normale.

Hipoxia tisulară a fost implicată în patogenia primelor manifestări disfuncţionale ale vaselor mici din diferite ţesuturi, în special din rinichi şi retină. Ea este indusă, pe de o parte, de concentraţia crescută a HbA1c, iar pe de altă parte, de scăderea 2,3 difosfogliceratului (DPG) eritrocitar. Răspunsul compensator imediat în microcirculaţie constă în dilatarea capilarelor, mai ales în porţiunea venoasă, cu creşterea extravazării transcapilare a plasmei. Aceasta va creşte vâscozitatea sângelui şi agregarea trombocitelor pe peretele vascular, realizând adevărate baraje în microcirculaţia din diferite organe. La nivelul rinichiului şi retinei, aceste modificări

pot reprezenta prima etapă a nefropatiei şi, respectiv, a retinopatiei diabetice. Proteinuria şi migrarea anormală a fluoresceinei prin vasele retiniene, în cursul angiofluorografiei, exprimă modificările de permeabilitate vasculară induse de răspunsul acestora la hipoxie.

În ultimul timp, s-a discutat şi posibilitatea participării unor mecanisme imune în constituirea microangiopatiei. În favoarea acesteia, ar pleda creşterea complexelor imune circulante (CIC), scăderea fracţiunii C4 a complementului care ar putea împiedica epurarea complexelor imune şi prezenţa depozitelor de IgG în membrana bazală glomerulară (MBG), la diabeticii cu nefropatie.

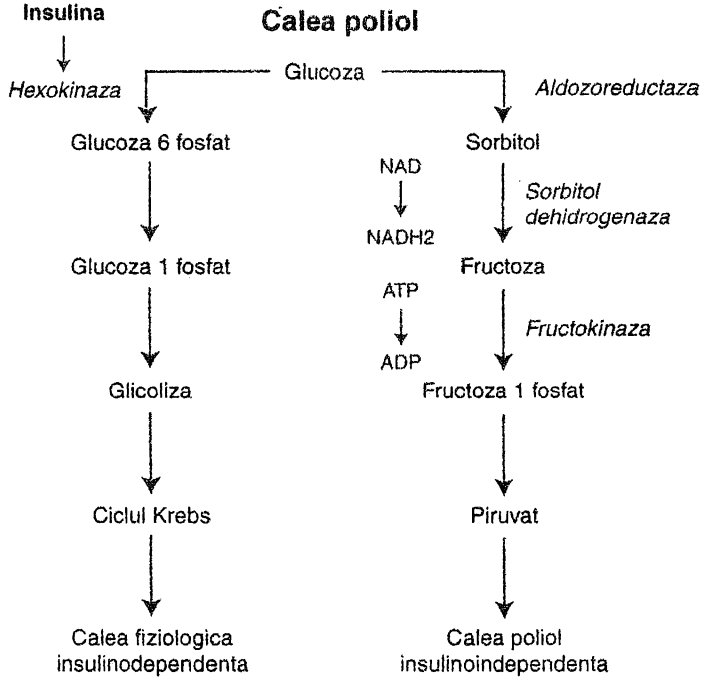


Fig. 20.1. Calea poliol

5.1.2. Nefropatia diabetică

Pe parcursul evoluţiei DZ, se produc modificări funcţionale şi morfologice la nivelul rinichilor, mergând de la leziuni renale precoce, cu hipertrofie glomerulară, spre alterări profunde, glomerulare, tubulare, vasculare şi interstiţiale ale fazelor terminale.

Incidenţa nefropatiei diabetice (ND) creşte după 8-10 ani de evoluţie a bolii, are un maxim la 15 ani, apoi scade progresiv .

Patogenic se disting factori favorizanţi şi factori declanşatori ai leziunilor glomerulare.

Predispoziţia genetică, ca factor favorizant al apariţiei ND, face obiectul unor lungi controverse. Observaţiile clinice, histopatologice şi experimentale au făcut lumină în această problemă. Se cunoaşte faptul că, leziunile renale nu au apărut de la debutul bolii, nu a existat nici o modificare caracteristică ND. Acestor observaţii li se adaugă studiile efectuate pe cupluri de gemeni, dintre care unul are DZ şi va dezvolta leziuni caracteristice de ND, iar celălalt, sănătos, are structuri glomerulare normale.

La nivel anatomic, nu există o dovadă a componentei ereditare implicată în patogenia ND. Studiul rinichilor transplantaţi pentru insuficienţă renală terminală a avansat aceeaşi problemă. S-au explorat rinichii transplantaţi, pe o perioadă de 10 ani. Modificările caracteristice ND au apărut la o treime din pacienţi, o treime au rămas neafectaţi şi ultima treime are modificări anatomopatologice intermediare.

Ansamblul acestor observaţii conferă un rol mai important tulburărilor metabolice legate de diabet, decât unei susceptibilităţi de origine ereditară, referitoare la riscul ND.

Controlul metabolic, prin analize retrospective, pe perioade de 20 până la 40 de ani, a demonstrat că riscul dezvoltării unei nefropatii este de 4,5 ori mai mare la bolnavii cu echilibru metabolic precar, faţă de un număr egal de bolnavi care au avut un bun control metabolic, fără a exista o relaţie exclusivă - direct proporţională -între calitatea controlului metabolic şi dezvoltarea leziunilor renale.

Sunt pacienţi care, cu toate că au avut un echilibru metabolic precar de-a lungul anilor, sunt feriţi de leziunile renale şi alţii care prezintă leziuni, cu toate că au un echilibru metabolic - în aparenţă - corespunzător.

Este posibil ca echilibrul metabolic să influenţeze fazele incipiente ale ND, iar în fazele ulterioare, să fie implicaţi şi alţi factori ca hipertensiunea arterială.

Tensiunea arterială (TA), comparată cu un grup de control indică o TA medie, mai crescută la subiecţii diabetici, chiar dacă nu există nici un semn de nefropatie sau microalbuminurie.. Riscul dezvoltării nefropatiei este mai important la subiecţii diabetici cu predispoziţie genetică pentru hipertensiune arterială (HTA), cum ar fi HTA a părinţilor sau analiza indicatorilor hipertensivi (transportul Na/Li în hematii). Riscul creşte dacă există un control metabolic nesatisfăcător. Aceste observaţii sugerează că HTA ar putea să nu fie doar consecinţa leziunii renale, ci un factor de risc determinat genetic.

Tratamentul antihipertensiv reduce proteinuria la bolnavii care au microalbuminurie, chiar dacă nu sunt hipertensivi. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (captopril, enalapril), în afara acţiunii de reducere a tensiunii arteriale, reduc tonusul arteriolei glomerulare aferente, diminuând astfel presiunea intraglomerulară. Terenul ereditar predispus HTA pare să mărească riscul dezvoltării şi progresiunii ND.

Factorii hemodinamici. La subiecţii diabetici, s-a pus în evidenţă o creştere a debitului de perfuzie din patul capilar, în particular, a celor din retină şi din rinichi. La nivel renal, această hiperperfuzie se manifestă prin creşterea fluxului sanguin renal (FSR) şi a filtrării glomenulare (FG). Această modificare se poate depista la debutul DZ, dar poate persista pe parcursul a 10 ani sau chiar mai mult. Prezenţa hiperfiltrării în stadiul precoce al bolii poate fi corelată cu apariţia ulterioară a

microalbuminuriei, iar reducerea FG sugerează geneza ND. Brenner şi colab. au pus în evidenţă importanţa factorilor hemodinamici, în particular, creşterea presiunii capilare intraglomerulare în geneza şi evoluţia diferitelor forme de glomerulopatii experimentale.

Factorii hemodinamici joacă un rol important în stadiile finale ale ND, când numeroşi glomeruli au fost distruşi şi nefronii rămaşi sunt supuşi unor forţe hemodinamice neobişnuite. Evoluţia spre insuficienţă renală terminală este inevitabilă fără acţiunea eficace a medicaţiei hipotensoare.

Consumul proteic. La subiecţii sănătoşi, ca şi la cei cu DZ, consumul de proteine are o influenţă asupra FG şi a FSR. Creşterea consumului de proteine poate fi un factor de risc pentru ND. De reţinut este faptul că, în cazul copiilor aflaţi în perioada de creştere, recomandările dietelor hipoproteice sunt dificil de urmat şi, chiar, nefaste.

Modificările în calea metabolică a poliolilor. Hiperglicemia antrenează o creştere a activităţii aldozoreductazei cu acumulare de sorbitol şi o diminuare a mioinozitolului. Relaţia negativă a acestor modificări metabolice şi leziunile renale, precum şi acest concept, rămân pur ipotetice.

Factori renali individuali. Studiile efectuate pe rinichii transplantaţi bolnavilor diabetici au remarcat variabilitatea recidivelor leziunilor diabetice la nivelul transplantului. S-a emis ipoteza că, pentru parametrii metabolici şi hemodinamici daţi, dezvoltarea ND poate depinde de proprietăţile specifice ale rinichiului însuşi. Aceste proprietăţi sunt: dimensiunea glomerurilor, numărul lor şi posibilitatea de expansiune pentru adaptarea la creşterea volumului mezangial.

La un anumit grad de expansiune mezangială, se produce o scădere a suprafeţei de filtrare glomerulară, pe baza micilor glomeruli. Acest efect va fi limitat dacă glomerulul poate să se mărească sau dacă, iniţial, era mai mare.

Evoluţie şi aspecte clinice

Manifestările renale ale DZ pot fi divizate în cinci stadii evolutive, după Mogensen (Tabelul 20.4.)

Tabelul 20.4. Clasificarea nefropatiei diabetice (ND) după Mogensen - 1988

Stadiul I	hiperfuncţie şi hipertrofie renală; EUA ± absentă.
Stadiul II	asimptomatic sau "silenţios"; EUA ± prezentă în afara stresului.
Stadiul III	nefropatie diabetică incipientă (NDI) • stadiul precoce EUA 20-70 μg/min • stadiul tardiv EUA 70-200 μg/min
Stadiul IV	nefropatia diabetică clinică; EUA > 200 μg/min
Stadiul V	insuficienţa renală terminală (uremie); EUA scăzută

EUA = excreţia urinară a albuminei.

- Stadiul I - începe odată cu diagnosticul DZ şi este marcat prin creşterea FG, a FSR şi a taliei renale. Funcţional, se observă o creştere a excreţiei urinare de albumină (EUA). Funcţia tubulară este normală. Morfologic, se constată hipertrofia glomerulară şi tubulară şi o creştere a dimensiunilor renale. Membrana bazală şi volumul mezangial sunt normale. Insulinoterapia corectează anomaliile funcţionale şi un control metabolic strict - pe parcursul unui an - normalizează hiperfiltrarea glomerulară, dar mai puţin talia renală.
- Stadiul II - este faza asimptomatică. Pe plan clinic, durează 7-15 ani. EUA este normală, chiar dacă exerciţiul fizic poate decela albuminurie discretă care nu a fost prezentă în repaus. FG şi FSR pot rămâne crescute. Morfologic, la nivelul glomerulilor ce produc îngroşarea moderată a membranei bazale glomerulare (MBG) şi o creştere a volumului mezangial. Aproximativ 60% din pacienţi rămân în acest stadiu.
- Stadiul III - NDI - nefropatie diabetică incipientă - TA poate fi normală, dar majoritatea pacienţilor au TA crescută. Se poate observa hiperfiltrarea glomerulară, dar majoritatea pacienţilor au o FG care a redevenit normală sau care este sub valorile normale. EUA este între 15-200 μg/minut (microalbuminurie-MA). În acest stadiu, gradul MA şi al TA se corelează; structural, există anomalii glomerulare şi creşte volumul mezangial. Stadiul III este rar observat înainte de şapte ani de evoluţie a DZ şi se consideră că MA, alături de HTA şi scăderea FG, este predictivă pentru dezvoltarea ND manifeste.
- Stadiul IV - ND manifestă clinic, este marcată de proteinurie detectabilă, superioară valorilor de 0,5 g/24h, a unui declin al FG, cu un ritm de 0,6 - 2,4 ml/min/1,73 mp pe lună şi HTA. Aceste leziuni se asociază frecvent retinopatiei. Tratamentul antihipertensiv poate întârzia evoluţia spre declin a FG. La jumătate din pacienţi, ND evoluează spre insuficienţă renală (IR).
- **Stadiul V** - IR terminală duce la deces în absenţa dializei şi a transplantului renal.

După Goetz şi Hostetter, ND recunoaşte două faze evolutive:

- **Faza preclinică (asimptomatică)**
  - precoce
    - durata DZ <de 5 ani;
    - FG crescut;
  - tardivă
    - durata DZ -5-15 ani
    - microalbuminurie 25-250 mg/24h).
- **Faza clinică**
  - precoce
    - durata DZ > de 15 ani;
  - tardivă
    - terminală.

Explorare

Microalbuminuria este marker-ul NDI. Valorile normale sunt până la 20 μg/minut (20 mg/24 ore). Valorile - între 20-200 μg/minut sau 200 mg/24 de ore - reprezintă microalbuminuria. Se poate determina prin metode semicantitative sau cantitative.

Dintre *metodele semicantitative*, reținem: BUMINTEST, RAPITEX și MICRALTEST.

Testul MICRAL (Boehringer Mannheim) este utilizat ca test screening pentru microalbuminurie. Principiul metodei este imunologic și permite o combinație a principiilor cromatografice cu cele imunohistochimice. Evaluarea se efectuează prin compararea cu scala colorimetrică înscrisă pe flacon. Proba de urină migrează cromatografic prin rezervorul cu lichid în zona optimă de reacție apoi ajunge în zona de conjugare, unde are loc o reacție imunologică antigen-anticorp (antigen = albumina; anticorp = conjugat enzimatic). Acest complex reacționează cu substratul (galactozid clorfenolic) la nivelul câmpului de reacție și formează colorantul liber (roșu de clorfenol). Screening-ul microalbuminuriei este prezentat în fig... Metodele cantitative sunt mai fidele și utilizate în studiile clinice. Se remarcă metoda radioimunologică (RIA), metoda Elisa, nefelometrică, turbidimetrică și imunodifuzie radială Mancini.

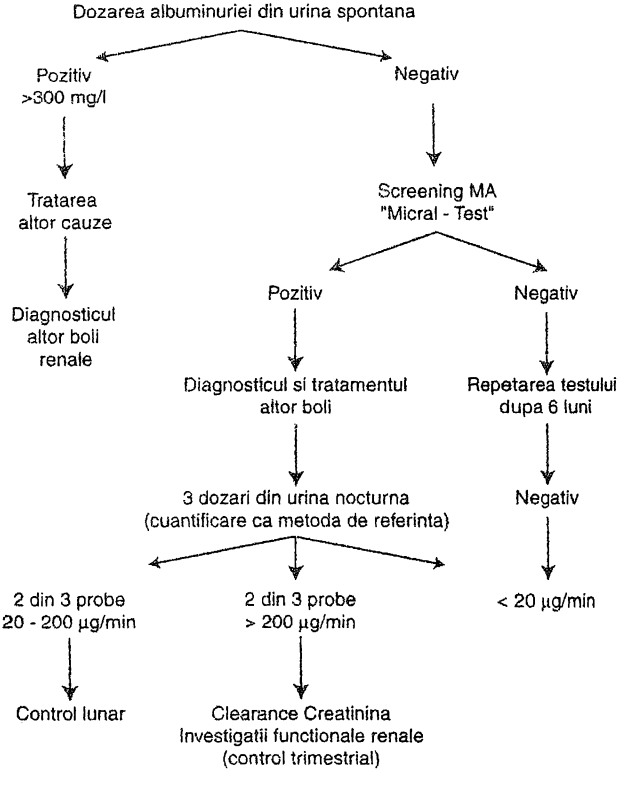


Fig. 20.2. Screening-ul microalbuminuriei MA (Micral-Test)

Probe funcţionale renale. Determinarea filtratului glomenular (FG) se face cu EDTA Cr^{51} sau Iodthalamat (I^{125}). Acest parametru este apreciat prin clearance-ul la creatinina endogenă. Valorile normale sunt 110 ± 5 ml/minut/1,73 mp). FG poate fi calculat după formula Cockroft - Gault (citat de Watkins), astfel:

Bărbaţi: $\frac{88x[(145-V(ani)]}{Cr_{serică}(\mu Mol/l)-3}$

Femei: $\frac{75x[(145-V(ani)]}{Cr_{serică}(\mu Mol/l)-3}$

V = vârsta
Cr_{serica}= creatinina serică
T = talia

Copii: $0,45xT(cm)xCr_{serica}(mg\%)$

Raportul albumină/creatinină A/C urinară este un parametru important în aprecierea gradului ND. (normal 30 µg/mg sau 3,5 µg/µMol).

Tratamentul

Homeostazia glicemică este principala măsură de profilaxie a ND.

Tratamentul medicamentos cu inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei (ACE) (captopril, enalapril, lisinopril) determină chiar în absenţa HTA un efect favorabil antiproteinuric, prin relaxarea arteriolei aferente şi scăderea consecutivă a presiunii intraglomerulare, fără reducerea TA sistemice. Indicaţia de ACE se adresează pacienţilor cu NDI, chiar la valori normale ale TA de repaus, dar superioare valorilor de 140/90mmHg, în cursul efortului fizic. Tratamentul cu ACE poate realiza conversia macroproteinuriei în microproteinurie. S-au efectuat studii favorabile şi cu inhibitori ai canalelor de calciu (Nifedipină), β–blocante cardioselective (Atenolol, Metoprolol), diuretice, simpaticolitice (Clonidina), vasodilatatoare (Hidralazina) sau αblocante (Prazosin).

Dializa extrarenală (hemodializa sau dializa peritoneală) şi *transplantul renal* se adresează cazurilor de ND avansate. Actualmente, 30-50% din pacienţii care recurg la aceste metode terapeutice sunt diabetici. Supravieţuirea după cinci ani a pacienţilor dializaţi depăşeşte 50% din cazuri. În cazul transplantului renal, supravieţuirea după cinci ani poate fi mai mare la 80% din cazuri.

5.1.3. Retinopatia diabetică

Retinipatia diabetică (RD) însumează totalitatea anomaliilor funcţionale şi a leziunilor structurale care apar la nivelul retinei, în cursul bolii şi la nivelul corpului vitros, în stadiul de RD proliferativă.

Patogenia

Retinopatia diabetică face parte dintr-un proces microangiopatic generalizat, care se derulează în diferite organe. Fig. 20.3. rezumă diferitele etape ce conduc spre complicaţiile retiniene ale DZ.

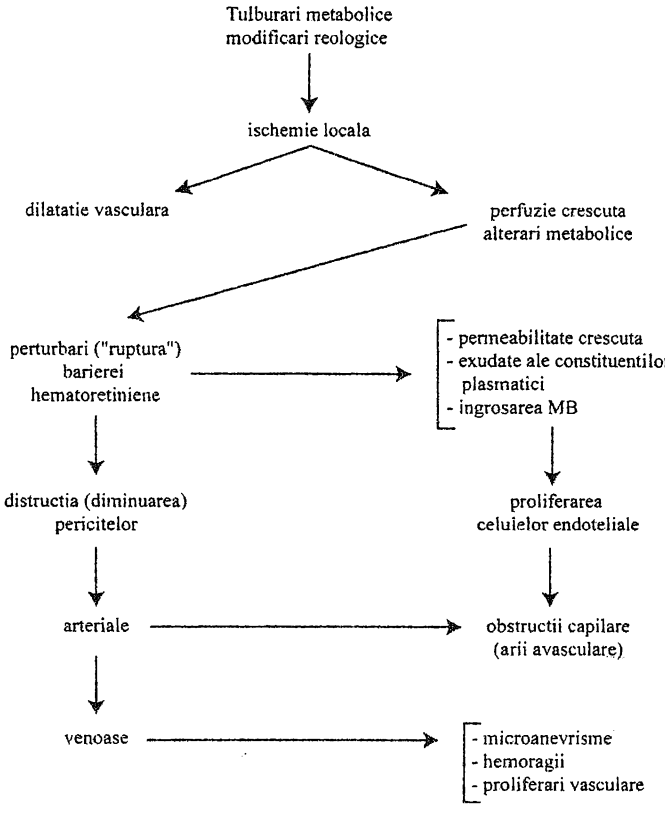


Fig. 20.3. Ipoteze patogenice ale retinopatiei diabetice

Microcirculația retiniană la pacienții diabetici poate fi perturbată prin modificări ale celulelor endoteliale, îngroşarea membranei bazale (MB), pierderea pericitelor şi prin alterări ale constituenților corpusculari şi plasmatici ai sângelui.

Există o hiperadezivitate şi o hiperagregabilitate plachetară. Deformarea hematiilor roşii este diminuată prin glicozilarea hemoglobinei. În plus, vâscozitatea plasmei creşte prin mărirea concentrației proteinelor: fibrinogen, factor von Willebrand, fibronectina. Proteinele plasmatice sunt ele însele hiperglicozilate. Toate tulburările reologice contribuie la diminuarea circulației retiniene şi la obstrucția capilarelor. Ischemia antrenează o hipoxie locală, care poate participa la formarea factorilor de creştere responsabili de proliferarea celulelor endoteliale capilare. Este posibil ca hormonii circulanți (hormonul de creştere şi somatomedina) să contribuie proliferarea vasculară. Leziunile capilare antrenează pierderea etanşeității vasculare, responsabilă de extravazarea constituenților plasmatici (ex. fluoresceina), vizibili prin angiofluorografie. Este recunoscut faptul că hiperglicemia concură direct la formarea leziunilor endoteliale.

Factori de risc

Vârsta, pubertatea, durata DZ

Numeroase studii au arătat asocieri semnificative statistic între RD şi vârsta pacientului, vârsta de debut a primelor manifestări clinice şi, adesea, durata anomaliilor metabolice. Majoritatea autorilor apreciază că durata DZ este factorul cel mai important. Prin metode statistice cumulative, s-a ajuns la concluzia că durata medie a bolii – la care se semnalează apariţia primelor microanevrisme - este de aproximativ 9 ani (Weber, Dorchy). Prevalenţa RD este de 32% după 13-14 ani de evoluţie a DZ. Apariţia punctelor de "fugă" ale fluoresceinei poate preceda cu un an microanevrismele, explicând acest lucru prin afectarea funcţională a barierei hematoretiniene înaintea apariţiei leziunilor structurale (Dorchy).

Studiile dovedesc influenţa pubertăţii asupra debutului RD. Puţini copii au leziuni de RD înaintea vârstei de 15 ani şi înaintea duratei de 5 ani de evoluţie a DZ. Durata DZ tip 1 înaintea apariţiei primelor leziuni structurale este mai mare pentru cei a căror boală a debutat la vârsta micii copilării (0-4 ani), faţă de cei la care DZ a debutat mai târziu (peste 10 ani). *Riscul microangiopatiei creşte la pubertate.* Williamson şi colab. au arătat că sterozii gonadici exercită o influenţă asupra permeabilităţii vasculare şi a metabolismului colagenului.

Controlul metabolic. Manifestările microvasculare sunt rezultatul alterării metabolice permanente. Studiile retrospective au relevat relaţia direct proporţională între prevalenţa RD şi dezechilibrul metabolic. Evaluarea statusului metabolic s-a efectuat prin determinarea HbA1c. Studiul lui Weber arată că evaluarea HbA1c, determinate de-a lungul anilor, are o influenţă semnificativă în dezvoltarea retinopatiei neproliferative uşoare.

Modificarea terapiei insulinice, prin creşterea numărului de injecţii zilnice şi/sau utilizarea perfuziei subcutanate continue, reduce riscul apariţiei sau al progresiunii retinopatiei existente, dacă se menţine un bun control metabolic de lungă durată. Studiul DCCT raportează reducerea riscului de retinopatie cu 76% (62-85%), utilizând terapia insulinică intensivă (TII), comparativ cu terapia convenţională (TC).

Hipertensiunea, fumatul, ereditatea. Doar retinopatia proliferativă este influenţată de hipertensiune, care este asociată cu proteinuria şi RD. Studii recente au arătat că MA se asociază cu o creştere uşoară a presiunii sanguine diastolice. Fumătorii au un risc crescut de a dezvolta retinopatie proliferativă. S-a semnalat o corelaţie între constelaţia HLA şi retinopatie, în special antigenele HLA DR4; B8, mai puţin B18. S-ar putea să existe şi un factor modulator genetic care individualizează influenţele externe, dar care, deocamdată, este necunoscut.

Clasificare

Prima descriere exactă a RD a fost efectuată de Ballantyne şi Lowenstein, în anul 1943. Din multitudinea clasificărilor, reţinem cele prezentate de Spitalul Hammersmith – Londra şi *clasificările O'Hare şi Airlie House*, cu menţiunea că ultima prezentată este de referinţă ideală.

O clasificare bazată pe angiografia cu fluoresceină permite vizualizarea primelor modificări capilare şi venoase şi ar fi mai fidelă la copii şi adolescenţi.

Fotografiile aceleiaşi zone retiniene, cuprinzând pata galbenă şi fovea centralis, permit studiul anomaliilor puse în evidenţă în timpul diferitelor perioade ale impregnării cu fluoresceină (timp arterial, arteriovenos, venos tardiv).

În 1977, Malone şi colab. (Fig. 20.5.) au propus o clasificare, utilizând *angiografia cu fluoresceină*, care cuantifică numărul de microanevrisme (mA) pentru distingerea stadiului iniţial (1-5 mA sau 1-10 mA) şi a stadiului mai avansat al RD neproliferative (peste 10 mA). Clasificarea propusă de Malone a fost modificată şi detaliată, păstrând mA ca elemente decisive de clasificare a leziunilor anatomice, dar corelate cu "fuga" fluoresceinei.

Tabelul 20.5. Clasificarea RD după Malone

Tipul RD	Stadiul	mA (nr.)	Puncte "fugă" fluoresceină (nr.)
Retinopatie iniţială	I II	1-5 6-10	
Retinopatie neproliferativă	IIIa IIIb	11-50 > 50	< 25 > 25
Retinopatie proliferativă • proliferări intraretiniene • proliferări preretiniene • proliferări epiretiniene	 IVa IVb IVc		

Extravazatele de fluoresceină pot preceda apariţia mA şi pot constitui o tulburare funcţională ce precede instalarea leziunilor structurale ireversibile.

Evaluarea pe fotografii a leziunilor anterior descrise, în 7-8 zone circulare, care cuprind macula, papila şi zonele învecinate şi compararea cu fotografii standard au permis definirea cu precizie a retinopatiei. Tabelul 20.6. redă clasificarea RD pe criterii clinico-morfologice.

Tabelul 20.6. Clasificarea RD pe criterii clinico-morfologice

Tipul RD	Modificări clinice şi structurale
Retinopatia simplă	• creşterea permeabilităţii vaselor retiniene (angiografia cu fluoresceină) • microanevrisme, hemoragii punctiforme • exudate mari • edem macular
Retinopatia preproliferativă	• exudate cu aspect vătuit ("cotton wool") • hemoragii retiniene • modificări venoase ale calibrului vaselor retiniene
Retinopatia proliferativă	• hemoragii intravitroase • leziuni de neovascularizaţie • desprinderi de retină • rubeozis iridis • cecitate(orbire)

Explorarea

Examenul direct al fundului de ochi (oftalmoscopie directă), prin pupile dilatate, evidenţiază leziunile importante, dar nu pune în evidenţă leziunile incipiente. Ritmul de examinare este anual iniţial, apoi bianual, după 5 ani de evoluţie a DZ şi/sau după vârsta de12 ani, (la recomandarea medicului oftalmolog).

Fotografii retiniene efectuate anual pot decela modificările de la o examinare la alta.

Angiofluorografia detectează stadiile iniţiale ale retinopatiei, chiar înainte de a fi vizibile prin oftalmoscopie.

Tehnica angiofluorografiei: dilatare pupilară (compus atropinic), injectare intravenos de fluoresceină sodică 10%, fotografierea timpului arterial, arteriovenos şi venos tardiv. Ritmul ideal de efectuare a angiofluorografiei este anual, după o evoluţie a DID de 5 ani. Avantajul este reprezentat de cuantificarea modificărilor oculare în evoluţie. După Klein şi colab., prevalenţa retinopatiei este de 57,9%, după o evoluţie a DID de 9 ani. Extravazatele de fluoresceină sunt luate ca puncte de reper în efectuarea clasificării retinopatiei după Malone şi reprezintă o tulburare funcţională reversibilă.

Testul cromatic. Scăderea discriminării cromatice poate fi apreciată cu ajutorul testului Farnsworth Munsell, alcătuit din 85 de teste colorate, cuprinzând tot spectrul vizual. Semnificaţia acestei tulburări şi relaţia cu neuropatia diabetică este discutabilă.

Tratament

Tratamentul medicamentos. Condiţia esenţială a eficienţei măsurilor specifice este echilibrarea metabolică a diabetului.

- Tratamentul trofic vascular constă în vitaminoterapie (vitamina P, Tarosin, vitamina C), medicamente antioxidante: Dobesilat de Ca (Doxium) sau fitoterapice (Retinomion Difebion).
- Tratamentul antihipertensiv este important pentru prevenirea hemoragiilor retiniene, indusă în special de creşterile bruşte ale T.A. Cele mai utile medicamente sunt inhibitorii ACE (captopril, enalapril).
- Poate fi încercat tratamentul antiagregant plachetar (Aspirină, Dipiridamol), inhibitorii de aldozoreductază sau inhibitorii glicozilării neenzimatice (Aminoguanidină).

Tratamentul chirurgical se adresează formelor avansate de RD.

- Fotocoagularea cu laser. Beneficiul maxim al terapiei se obţine în urma aplicării, înainte de apariţia simptomelor, cu rezultate demonstrate în prevenirea cecităţii datorate RD. Efectul tratamentului se exprimă prin prevenirea sau diminuarea neovascularizaţiei şi a edemului retinian. Fotocoagularea se aplică pe zonele cu microanevrisme, pe neovasele ce produc hemoragii sau pe ariile retiniene cu edem sau microinfarctizări capilare. Prin această metodă, se reduce incidenţa hemoragiilor şi proliferarea glială. Nu se aplică în regiunea maculară sau pe discul optic, ci doar în jurul lor.
- Vitrectomia are scopul de a evacua conţinutul hemoragic de la nivelul corpului vitros. Ulterior, se efectuează panfotocoagulare cu laser.

- Crioterapia retiniană este indicată când neovascularizaţia continuă sau când o pacifiere a mediilor împiedică terapia cu laser. Este rezervată cazurilor cu RD avansată.

5.1.4. Neuropatia diabetică

Descrisă frecvent la adult neuropatia diabetică (NED) este mai rară şi mai puţin documentată la copil. Este vorba de o polineuropatie senzitivă, lent progresivă, simetrică, cu debut distal. Sensibilitatea profundă (percepţia vibratorie), superficială (termoalgică şi tactilă) şi reflexele osteotendinoase (achiliene) dispar. Pacienţii au disestezii sau parestezii (furnicături). Afectarea sistemului nervos autonom poate provoca la adulţi, dar şi la adolescenţi, tulburări de tonus vascular (hipotensiune ortostatică) şi tulburări de ritm cardiac.

Patogenic sunt implicate două tipuri de mecanisme:

- perturbări metabolice responsabile de polineuropatia asimetrică şi de neuropatia autonomă;
- perturbări vasculare (ischemice).

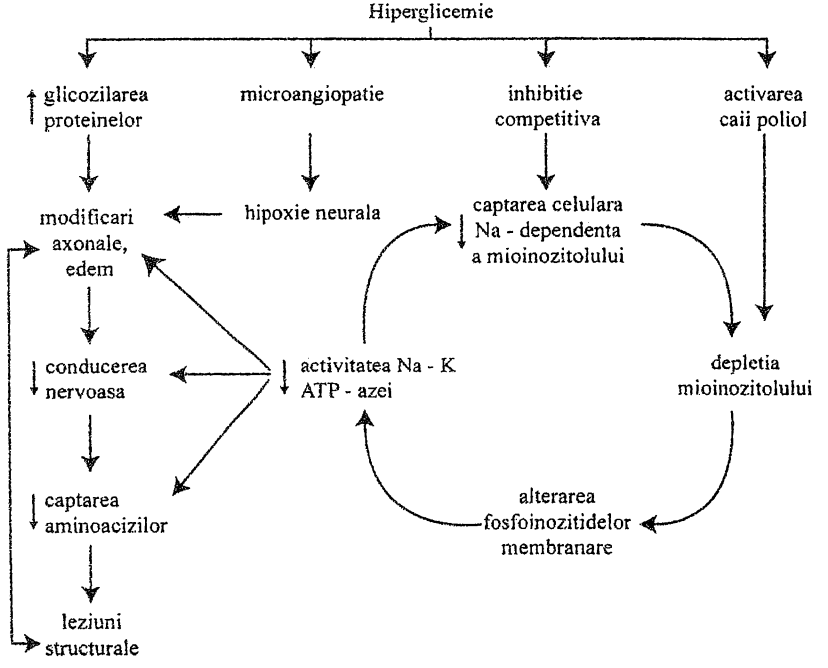


Fig. 20.4. Perturbările metabolice ale nervului la pacientul cu DZ

Perturbările metabolice

În cadrul patogeniei NED, hiperglicemia cronică joacă un rol central. Sub influenţa acesteia, funcţionarea căii poliol antrenează – plecând de la glucoză – acumularea în celulele Schwann a sorbitolului şi a glucozei (Fig. 20.4.):

$$Dglucoză + NADPH + H^+ \xrightarrow{\text{aldoza reductaza}} Sorbitol + NADP^+$$

$$Sorbitol + NAD^+ \xrightarrow{\text{sorbitol dehidrogenaza}} Dfructoză + NADPH + H^+$$

Această reacţie se poate produce în ţesuturile care posedă enzimele necesare (cristalin, endoteliu vascular).

Greene şi colab. au sugerat că funcţionarea excesivă a căii poliol este unul din mecanismele care perturbă metabolismul mioinozitolului neural, care pare a avea un rol preponderent în funcţia nervoasă.

Willamson şi colab. au incriminat steroizii sexuali în acumularea poliolilor. Astfel s-ar putea explica, parţial, creşterea prevalenţei complicaţiilor diabetului la copiii prepuberi.

Mioinozitolul – precursor al fosfolipidelor membranare – este un element cheie al multiplelor funcţii celulare.Participă la transportul sodiului, potasiului, calciului şi la conducerea influxului nervos. Hiperglicemia inhibă, prin competiţie, captarea celulară a mioinozitolului de origine alimentară şi renală. Hiperfuncţionarea căii poliol agravează (prin mecanism neprecizat) depleţia mioinozitolului, ceea ce antrenează o diminuare a sintezei de fosfoinozitide (constituenţi ai mielinei). Alterarea metabolismului fostoinozitidelor reduce activitatea Na/K ATP-azei membranare, perturbă funcţionarea pompei de sodiu, diminuând metabolismul energetic (alterarea stocajului fosfocreatinei). Aceste anomalii încetinesc conducerea nervoasă. Se declanşează un cerc vicios, dacă deficienţa Na/K ATP-azei blochează în mod egal captarea sodiu dependentă a mioinozitolului.

Hiperglicemia antrenează glicozilarea neenzimatică a diverselor proteine neuronale, cărora le-ar putea modifica structura şi proprietăţile. Mielina glicozilată ar putea fi imunogenă şi antrenează procesul de demielinizare obervat în NED.

Perturbări vasculare

Mecanismele responsabile de microangiopatie provoacă diminuarea fluxului sanguin la nivelul nervilor periferici. Ischemia determină scăderea aportului de oxigen, indispensabil funcţionării neuronale.

Clasificare şi stadializare

Diabetul zaharat poate afecta orice structură a sistemului nervos cu excepţia SNC. Se disting:

- neuropatia somatică (periferică);
- neuropatia vegetativă (autonomă, Tabelul 20.7.).

Stadializarea neuropatiei diabetice după Boulton A.M.J.este redată în tabelul 20.8

Explorare

Diagnosticul formelor subclinice se efectuează doar prin investigarea neurofiziologică multiparametrică sistematică (Tabelul 20.9)

Testele recomandate pentru evaluarea sensibilităţii sunt:

- testarea cu acul (cu gămălie; steril, de unică folosinţă) pentru sensibilitatea algică;

- testarea cu tampon de vată (pentru sensibilitatea tactilă);
- testarea cu diapazonul (pentru sensibilitatea vibratorie).

Testarea se efectuează bilateral, simetric şi se compară zonele proximale cu zonele distale. De asemenea, se testează reflexele osteo-tendinoase şi se compară reflexul ahilean cu cel rotulian.

Recomandăm colaborarea cu medicul neurolog pediatru pentru evaluarea corectă a acestei examinări.

Screening-ul se efectuează anual, după o durată a DZ tip 1 de 5 ani sau începând de la pubertate.

Tabelul 20.7. Clasificarea neuropatiei diabetice

Tipul de SN	Modificări	Semne/simptome
SOMATIC periferic	Senzitive	Polineuropatia periferică simetrică mixtă
	Motorii	Polineuropatia periferică simetrică mixtă
VEGETATIV autonom	Cardiovasculare	Tahicardie de repaus Hipotensiune ortostatică
	Gastro-intestinale	Disfagie, pirozis Gastropareză Constipaţie , diaree Incontinenţă anală nocturnă
	Urogenitale	Disfuncţie vezicală neurogenă Tulburări de dinamică sexuală
	Vasomotrice, sudoraţie	Anhidroza, transpiraţie
	Pupilare	Reflex pupilar fotomotor
	Metabolice	Hipoglicemie asimptomatică (unawarness)

Tabelul 20.8. Stadializarea NED

Stadiul	Caracteristici
Stadiul 0/1 Fără neuropatie clinică	• Absenţa semnelor/simptomelor
Stadiul 2 Neuropatie clinică – cronică dureroasă	• Dureri cu caracter de înţepătură, arsură, junghi • Reducerea/absenţa sensibilităţii la diverse manevre şi reducerea/absenţa reflexelor osteotendinoase
– acută dureroasă	• Mai puţin frecventă, • DZ de obicei dezechilibrat, • Scădere ponderală, • Distribuţie difuză (inclusiv a trunchiului), • Şemne minore sau absente la examenul SN periferic, • ± Hiperestezie,
– nedureroasă reducerea/absenţa sensibilităţii	• Absenţa simptomelor • Reducere/absenţa sensibilităţii termice, dureroase, ROT
Stadiul 3 Complicaţii tardive ale neuropatiei clinice	• Ulceraţii ale picioarelor • Deformări neuropate (osteoartropatia Charcot) • Amputaţii netraumatice ale membrelor inferioare

Tabelul 20.9. Investigarea neuropatiei diabetice (după Ionescu Târgoviște)

Parametri electrofiziologici	Valori normale
Tipul investigației	
1. sistem somatosenzitiv	
A. viteză de conducere nervoasă VCN (m/sec)	
a nervul median	
– VCNm	56 ± 5
– VCNs	55 ± 6
– VCNm + s	64 ± 5
b. nervul peroneal	45 ± 4
c. nervul sural	44 ± 5
B. pragul sensibilității termice (Δ^0C)	
a. Cald (ΔT+)	1,5 ± 0,1
b. Rece (ΔT-)	1,6 ± 0,1
C. pragul sensibilității cu electrozi (ace) μA	390 ± 190
D. pragul percepției vibratorii (U arbitrare biotensimetru)	8 ±1
2. sistem vegetativ	
A. bradicardizare în inspir profund (Δ bătăi/min)	22 ± 7
B. răspuns simpatic cutanat plantar (scădere %)	1,4 ± 0,3
C. răspuns fotopletismografic vasoconstrictor (scădere %)	41 ± 10
D. hipotensiune ortostatică (ΔPAs) clino/orto	6 ± 2
E. pupilometrie (suprafața și viteza de reacție pupilară)	
F. determinarea timpului de golire gastrică.	

Tratament

Evoluția favorabilă a neuropatiei diabetice poate fi obținută printr-un bun echilibru metabolic. *În neuropatia diabetică hiperalgică, tratamentul este simptomatic.* Se începe întotdeauna cu medicația antialgică obișnuită (acid acetilsalicilic, Indometacin, fenilbutazonă). În caz de insucces, vor fi încercate Carbamazepină (Tegretol, Finlepsin, Stazepin) sau antidepresivele triciclice de tip Imipramină (Antideprin, Doxepin). Alături de medicația sus-menționată, se poate utiliza stimularea electrică subcutanată și electroacupunctura (Ionescu Târgoviște).

În neuropatia diabetică hipoalgică, s-au obținut rezultate favorabile prin ionizări ale membrelor inferioare cu Xilină 1/1000 și vitamina B1, în ședințe zilnice, în serii a câte 10, ce pot fi repetate trimestrial sau semestrial. Balneofizioterapia poate fi utilă. Eficiența vitaminoterapiei B1 B6 nu a fost dovedită. Inhibitorii de aldozoreductază (Tolrestat, Ponalrestat) au valoare incertă.

În neuropatia vegetativă, cel mai frecvent "gastropareza diabeticorum", tratamentul cu Metroclopramid (10-20 mg/zi) are efecte benefice. Diareea nocturnă este o tulburare ce poate dura de la câteva săptămâni la câteva luni, rareori depăşeşte un an. Poate fi uşoară (3-4 scaune pe zi) sau invalidantă (20-30 scaune pe zi), dispare spontan, pacientul recuperând parţial greutatea pierdută. Biopsia jejunală indică o mucoasă normală. Se presupune că alterarea parasimpatică a colonului antrenează o retenţie crescută de apă la nivelul acestui segment anatomic, fenomen predominant nocturn. Terapeutic, administrarea de Imodium poate fi utilă. Hipotensiunea posturală manifestă clinic (ameţeli, senzaţie de lipotimie) poate fi o complicaţie severă şi invalidantă. Se pot încerca tratamente cu mineralocorticoizi (9 alfafluorohidrocortizon); clonidină, derivaţi de ergotamină (DH ergotoxin). Aceste modificări şi tratamentul lor însoţesc, de cele mai multe ori, diabetul zaharat la vârsta adultă.

5.2. Macroangiopatia diabetică

Leziunile macrovasculare sunt mai frecvente la persoanele cu diabet ,deoarece la acestea se cumulează acţiunea factorilor genetici şi de mediu în patogeneza aterosclerozei. Un rol important îl ocupă hiperlipoproteinemia, asociată cu creşterea lipidelor alimentare.

Hipercolesterolemia este frecventă la copiii cu DZ tip 1 dezechilibrat metabolic şi se corelează cu valorile crescute ale HbA1c. Studiul DCCT relevă importanţa echilibrului glicemic şi afirmă scăderea riscului hipercolesterolemiei la 34% în grupul cu BPT faţă de TC.

Boala coronariană este extrem de rară la copiii şi adolescenţii cu DZ tip 1. Modificările vasculare periferice sunt, de asemenea, rare la această grupă de vârstă. Studii ultrasonografice la nivelul arterei carotide arată îngroşarea intimei arteriale la copiii cu DZ tip 1, comparativ cu un grup de control de aceeaşi vârstă. Tehnicile noninvazive au arătat modificări subclinice la tinerii cu DZ tip 1 fără a avea corespondent simptomatologic. Ei prezintă o prevalenţă crescută a modificărilor echocardiografice, reflectate prin reducerea performanţei miocardului, corelate cu vârsta, dar nu şi cu valorile HbA1c.

5.3. Limitarea mişcărilor articulare

Limitarea mişcărilor articulare (LMA) – sinonim chiroartropatia - a fost descrisă în 1974, de Rosenbloom şi colab. şi se defineşte ca o contractură în flexie a degetelor, cu rezistenţă pasivă la extensie.

Patogenic sunt avansate mai multe ipoteze:

- glicozilarea colagenului sau hidratarea sa (teoria poliol) şi
- leziunile vasculare.

Substrat lezional este reprezentat de modificările colagenului, prin glicozilarea acestuia producându-se pierderea elasticităţii cutanate.

Mobilitatea articulară se apreciază prin *"semnul rugăciunii"*. Reducerea nedureroasă a mobilităţii articulare începe la nivelul articulaţiilor mici (interfalangiene) şi duce la imposibilitatea extensiei degetelor. Progresiv, sunt interesate toate articulaţiile (radiocarpiene, cot, umăr).

LMA precede debutul clinic al complicaţiilor cronice microangiopate ale DZ tip 1, putând fi utilizată ca marker al acestuia în stadiul precoce.

Se descriu cinci stadii evolutive (Tabelul 20.10.)

Tabelul 20.10. Clasificarea LMA după Starkmann - Brink

Stadiul	Modificarea
O	absenţa anomaliilor şi a rigidităţii articulare
I	rigiditatea pielii
II	contractura bilaterală în flexie a degetului 5 la poziţia de rugăciune a palmelor
III	contractura bilaterală a mai multor degete
IV	implicarea bilaterală a articulaţiilor radiocarpiene
V	afectarea altor articulaţii

Prevalenţa LMA în DZ tip 1, evaluată după criteriile lui Rosenbloom variază între 21 până la 56%, (Tubiana-Rufi). Studii efectuate pe grupuri mari de copii permit evaluarea *prevalenţei LMA în stadiul precoce şi relaţia sa cu echilibrul metabolic şi microangiopatia.*

Nu se cunoaşte exact care este influenţa ameliorării echilibrului metabolic asupra evoluţiei LMA. O observaţie interesantă (Ionescu-Târgovişte) este aceea că tratamentul DZ tip 1 a ameliorat LMA existentă la un copil de 17 ani, chiar înainte de debutul bolii. S-a raportat o ameliorare a LMA la nivelul degetelor după tratament cu Sorbinil, un inhibitor de Aldozoreductază. Riscul retinopatiei diabetice este de 3-5 ori mai mare, în condiţiile prezenţei LMA. Studiile din literatură nu sunt la unison în ceea ce priveşte relaţia LMA cu valoarea HbA1c. Studiile noastre pe 75 de copii, participanţi în tabăra de vară, au relevat prezenţa LMA în stadiile II-V la 26 (34,66%) dintre aceştia. Media de vârstă a grupului a fost de 13,5 ±2,3 ani, raportul pe sexe 15/11 în favoarea fetelor, durata medie de evoluţie a DZ tip 1 de 7,1±2,5 ani şi valoarea medie a HbA1c 11,5%.

5.4. Necrobioza lipoidică

Necrobioza lipoidică (NL) este o tulburare întâlnită aproape exclusiv în diabet. Apare rar la copii, este o manifestare clinică a complicaţiilor microangiopate ale DZ tip 1. Ea poate precede sau însoţi această maladie.

Patogenia sa este parţial cunoscută. S-au emis două ipoteze:

- vasculară -NL expresie cutanată a microangiopatiei diabetice întrucât modificările vasculare sunt de tipul inflamaţiei granulomatoase şi degenerative a colagenului şi a fibrelor elastice;
- glicozilare neenzimatică a colagenului explicată prin asocierea NL cu LMA.

Clinic: leziunile tipice sunt nedureroase, de patru ori mai frecvente la sexul feminin şi se manifestă prin placarde ovoide cu contur regulat violaceu-indurat, care au în centru o zonă depresivă atrofică, gălbuie, datorată depunerilor lipidice (Anexe). Localizarea cea mai frecventă este pretibială. Leziunile pot fi unice sau multiple, de dimensiuni de 2-6 cm ca diametru, cu tendinţa la confluare, uneori se pot ulcera. Simptomele subiective lipsesc, leziunile constituind pentru pacient o problemă mai mult estetică decât medicală. Remisia spontană se întâlneşte în aproximativ 20% din cazuri.

Histologic, se remarcă o atrofiere cutanată, o necroză hialină a fibrelor de colagen şi o bogăţie de limfocite, sugerând etiopatogenic o vasculopatie autoimună. Fibroblaştii secretă un colagen anormal de rezistent la acţiunea colagenazei. Studiile de biopsie cutanată efectuate la pacienţii diabetici şi nediabetici cu NL relevă prezenţa în peretele vascular a depozitelor de imunoglobulină (IgG, IgA, IgM), a C3 şi a fibrinei.

S-a încercat *tratament local,* cu unguente cortizonice şi insulină sau *general,* cu antiinflamatoare, dar nu s-au dovedit eficace. Corticoterapia locală atenuează reacţia inflamatorie locală şi progresia leziunilor. Excizia chirurgicală nu s-a dovedit a fi eficientă.

Din cazuistica noastră, menţionăm 6 cazuri observate la adolescenţi cu DZ tip 1 (vezi imaginea anexă). Repartiţia a fost de 5/1 în favoarea sexului feminin. Toate leziunile au fost pretibiale, un singur copil a avut şi leziuni la nivelul coapsei. Anamnestic, aceste leziuni au apărut după debutul DZ tip 1, cu excepţia unui copil la care leziunile au precedat debutul bolii. Valoarea medie a HbA1c a fost de 11,2%. Patru copii au prezentat şi LMA în diferite stadii evolutive (II-IV – după clasificarea Starkmann-Brink). Tratamentul s-a efectuat cu preparate topice, cu adaos de insulină, dar fără rezultate remarcabile.

Rezumat:

Tratamentul (insulinic/dietetic) adaptat corect necesităţilor pacientului îl protejează pe acesta de complicaţiile nutriţionale şi metabolice ale DZ tip 1.

Apariţia şi evoluţia complicaţiilor cronice depinde în mare măsură de menţinerea homeostaziei glicemice.

Complicaţiile cronice (nefropatia, retinopatia, neuropatia) impun efectuarea screeningului acestora prin explorare periodică (anuală, după 5 ani de evoluţie a DZ şi/sau semestrială începând de la pubertate).

Macroangiopatia este rară la copil.

Limitarea mişcărilor articulare şi necrobioza lipoidică pot precede apariţia complicaţiilor cronice clasice.

Bibliografie

***The Diabetes Control And Complications Trial Research Group : The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long Term Complications In Insulin Dependent Diabetes Mellitus,New Engl.J. Medicine1993, 329: 977-986.

Brink S.J.–Limited Joint Mobility as a risk factor for complication in youngsters with insulin dependent diabetes mellitus –Brink S. Pediatric and adolescent diabetes mellitus, Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, London ,1991, 305-312.

Chiumello G., Bognetti E., Meschi F. –Le diabete sucre insulino-dependant chez l'enfant, Annales Nestle, 1991, 49/2, 63-76.

Clarke B -Gastrointestinal Problems In Diabetes Mellitus,The Book Of Diabetes, Vol 2,Cap 71, Blackwell Science, 1991, 745-751.

Davidson Mayer B. – Complications of Diabetes Mellitus : Primary Care Implications– Davidson B.M. Diabetes Mellitus diagnosis and treatment, Churchill Livingstone Inc.1991: 293-327

Ewing D.J. –Autonomic Neuropathy-. Alberti K.G.M.M and.Krall L.P (editors), The Diabetes Annual/6 ,1991,Elsevier Science Publishers B.V. 326-346

Feldt-Rassmussen B; Mathiesen E.R; Jensen T; Lauritzen T; Decker T: Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients, an update of the Steno studies,Diabetologia, 1991, 34: 164-170.

Hâncu N., Vereşiu I.A. –Diabetul Zaharat, Nutriţia , Bolile Metabolice, Ed. Naţional1999,V.4.5.-V.4.6.-V.4.7.:291-299.

Hanssen K.F.; Bangstad H.J; Brinchmann-Hansen O; Dahl-Jorgensen K: Blood glucose control and diabetic microvascular complication, long term effects of near normoglycaemia,Diabetic Medicine, 1992; 9; 697-705

Hyllienmark L; Brismar T; Ludwigsson J: Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM,Diabetologia, 1995; 38; 685-692.

Ionescu – Târgovişte C. – Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat – Ionescu – Târgovişte C. Diabetologie Modernă, Ed.Tehnică 1997, 269-329.

Janka Hv; Warran J.H.; Rand L.I.; Krolewski A.S - Risk factors for progression of background rethinopathy in longstading IDDM, Diabetes, 1989; 38; 460-464.

Keith N. Drummond – Rein et Diabete -Czernikow P, Dorchy H. Diabetologie Pediatrique,Doin Editeurs Paris, 1989:283-306.

Klein R; Klein Barbara; Moss S; Davis M; Demets L – Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic rethinopathy, Jama, nov.18, 1988, 260, 19:2864-2871.

Marshall S.M. –Diabetic Nephropathy ,. Alberti K.G.M.M and.Krall L.P (editors) ,The Diabetes Annual/6 ,1991,Elsevier Science Publishers B.V:302-325.

Menibus Cl.H; Lestradet H. Complications degeneratives du diabete,Ann Pediatr. (Paris), 1991, 38, 4: 277-284.

Oduwole Abiola; Marcon Margareta; Bril Vera; Ehrlich R.M.- Transiet autonomic neuropathy in an adolescent with dependent diabetes mellitus, J. Pediatric Endocrinology &Metabolism,1995,vol. 8: 195-197.

Parving H.H.; Hommel E- Prognosis in diabetic nephropathy, Br.Med.J., 1989, 299: 230-233.

Parving H.H.; Hommel E; Mathiesen E; et.al.- Prevalence of microalbuminuria,

arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes, Br. Med.J.,1988, 296:156-160.

Păun R. (Subredacţia)- Tratat de Medicina interna– Boli de metabolism si nutritie, Editura Medicala, Bucuresti, 1986: 431- 467.

Steffes M.W.; Osterby R; Chavers B; Naver S.M.- Mesangial expansion as a central mechanism for loss of kidney function in diabetic patients, Diabetes, 1989, 38: 1077-1081.

Stoica T- Pubertatea normala si patologica, Editura Medicala, Bucuresti, 1982, 38-39.

Şerban V: Progrese in diabetologie, Editura de Vest Timisoara, 1991, 138-184.

Şerban V:Scurt tratat de boli metabolice, Editura Excelsior Timisoara, 1994;7-102.

Şerban V; Brink S.J.: Diabetul zaharat al copilului si adolescentului,Editura de vest, Timisoara, 1996, 238-253.

Teodorescu-Exarcu I. (Subredacţia) – Fiziologia si fiziopatologia sistemului endocrin, Editura Medicala, Bucuresti,1989, 460-462:555-591.

Tubiana - Rufi N, Prieur Am, Bourden R; Priollet R; Czernikow P. –Detection precoce d'une limitation de la mobilite articulaire chez l'enfant et adolescent diabetiques Diabete & Metabolisme (Paris), 1991, 17, 504-511.

Watkins Pj, Drury Pl, Howell Sl –Diabetes and its Management, Fifth Edition, Blackwell Science 1996: 143-200.

Weber B. –Retinopatie diabetique - Czernikow P, Dorchy H. Diabetologie pediatrique,Doin Editeurs Paris, 1989:259-282.

CAPITOLUL XXI

PREVENIREA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1

MARIA-MIHAELA MIHU, RAMONA NICOLESCU

Posibilităţile de prevenire ale bolii sunt stimulatorii pentru efortul de a înţelege cât mai exact patogenia. Acesta este punctul de plecare pentru studiul unor metode eficiente de prevenţie.

În principiu, cea mai bună încercare de tratament pentru DZ tip 1 constă în identificarea populaţiei cu risc pentru boală şi tratarea acesteia pentru prevenirea leziunilor celulelor insulare β.

Dezvoltarea DZ tip 1 este divizată într-o serie de etape:

a. susceptibilitatea genetică;
b. factori declanşatori;
c. activitate autoimună asociată cu prezenţa autoanticorpilor şi limfocitelor T autoreactive;
d. pierderea funcţiei celulelor pancreatice β, determinată prin testarea toleranţei la glucoză iv.;
e. distrucţie totală/aproape totală a celulelor β cu dependenţa de insulină.

Prevenţia distrucţiei celulelor pancreatice poate fi importantă la nivelul fiecăruia dintre aceste stadii majore. Un efect patogenic unic pentru fiecare stadiu reprezintă o ţintă potenţială pentru intervenţie. De exemplu, dacă factorii de mediu declanşatori ar fi identificaţi cu exactitate şi nu doar presupuşi sau discutaţi, eliminarea lor poate corespunde cu prevenţia bolii.

1. Predicţia bolii

1.1. Predicţia genetică

Diabetul zaharat este o boală autoimună cu puternică susceptibilitate genetică, legată de locusuri genice multiple.

Din raţiuni necunoscute, riscul pentru diabet la copiii proveniţi din mame cu DZ tip 1 este redus la 1/2 faţă de riscul copiilor proveniţi din tată diabetic. Pentru gemenii univitelini riscul este apreciat la 30 – 50 %. Existenţa unei incidenţe diferite la gemenii monozigoţi se poate explica prin contribuţia factorilor de mediu la dezvoltarea bolii. Factorii de mediu acţioneaza asupra unui teren genetic "favorizant".

Determinantul cel mai important pentru susceptibilitate genetică rămâne complexul major de histocompatibilitate, situat la nivelul cromozomului 6 şi în mod particular, polimorfismul genelor clasei II HLA, DR şi DQ. Riscul de diabet asociat cu regiunea HLA este predominant determinat de alelele DQ, cu contribuţie importantă a alelelor DR.

Există şi alele cu rol protector pentru boală.

Haplotipuri HLA cu risc mare si efect protector:

- Risc mare:
  - DR3
  - DR4
- Risc moderat:
  - DR8
- Protectiv:
  - DR2 (protecţie puternică)
  - DR4 (protecţie slabă)

Tehnologia de determinare a alelelor HLA a fost mult îmbunătăţită în cursul ultimelor decade. Alelele DR şi DQ pot fi rapid identificate după amplificarea ADN prin PCR (polimerase chain reaction), prin utilizare de frotiuri din sânge, celule ale mucoasei bucale şi sânge din cordonul ombilical.

Alelele DR si DQ conţin majoritatea informaţiilor genetice prognostice. Polimorfismul regiunii VNTR5' de la nivelul genei insulinei este răspunzător de aproximativ 10 % din agregarea familială a DZ tip 1. Influenţa acestei regiuni asupra riscului de boală pare a fi mult mai complexă.

Insulina este autoantigenul major asociat cu DZ tip 1, motiv pentru care gena insulinică poate influenţa riscul de alterare a expresiei acesteia şi a dezvoltării limfocitelor în timus. O mai bună identificare a polimorfismului genei insulinice poate îmbunătăţi predicţia tipului 1 de DZ.

Au fost descrise locusuri suplimentare, multiple, asociate cu riscul de boală: cromozom 3q,6q,7q,8q,10,10q,13q,14q,16q,17q,18q,19q,X.

1.2. Predicţia imunologică

Predicţia imunologică a DZ tip 1 a fost mult îmbunătăţită în ultimii 3 ani prin caracterizarea şi clonarea autoantigenelor şi dezvoltarea metodelor biochimice de identificare a autoanticorpilor. Identificarea anticorpilor anticitoplasmatici insulari a facilitat identificarea riscului individual şi constituie astăzi baza experienţelor preventive.

Titrul înalt al ICA este marker-ul folositor al progresiei diabetului în populaţia generală.

Răspunsul imun celular se însoţeşte de prezenţa autoanticorpilor, elemente de bază pentru depistarea bolii. Lista antigenelor ţintă pentru aceşti anticorpi este lungă, dar nici unul dintre ei nu reprezintă, pentru moment, autoantigenul marker pentru diabet.

A. ICA (anticorpi anticitoplasmatici insulari)

Sunt detectaţi prin imunofluorescenţă indirectă pe secţiuni de pancreas uman. Pot precede apariţia clinică a bolii cu cel puţin 5 ani şi valoarea predictivă la rudele de gradul I a făcut obiectul unor multiple studii. Riscul de apariţie al bolii este maxim dacă subiecţii au sub 10 ani şi titrul ICA este crescut, ceea ce justifică eforturile de depistare a acestor autoanticorpi la vârstă pediatrică.

B. IAA (anticorpi antiinsulină)

Sunt prezenţi la debutul bolii la 33 – 74 % la pacienţii < 15 ani, faţă de 4% la adulti. La copiii cu diabet, prezenţa şi titrul IAA sunt invers proporţionale cu vârsta. La rudele de gradul I, având ICA prezentă, IAA reprezintă un factor de risc suplimentar. Valoarea predictivă a IAA este legată de realitatea că aceştia reprezintă markeri imunologici importanţi pentru copilul <16 ani, iar titrul poate indica viteza de evoluţie către diabetul clinic.

C. GAD (decarboxilaza acidului glutamic).

Decarboxilaza acidului glutamic se găseşte în nervi şi în celulele insulare, sub forma unui dublet de proteine, numite curent GAD 65 şi GAD 67 (greutate moleculară 65.000, respectiv 67.000). Genele pentru aceste forme sunt situate pe cromozomi diferiţi (3 pentru GAD 65 şi 10 pentru GAD 67).

GAD, observată numai în celulele pancreatice insulare, celulele epiteliale ale trompei fallopiene şi spermatozoizi, este enzima limitantă de viteză a căii care implică conversia acidului glutamic în GABA, neurotransmiţător inhibitor major la nivelul sistemului nervos central şi periferic.

Autoanticorpi anti-GAD sunt prezenţi la 50 – 80 % din copiii nou diagnosticaţi şi sub 2 % la indivizii sănătoşi. Apariţia acestor autoanticorpi pare a creşte cu vârsta şi este mai frecventă la pacienţii cu HLA – DR3.

Sunt detectaţi prin imunoprecipitare din insulele Langerhans. Valoarea predictivă este asemănătoare celei a ICA, cu utilizare mai redusă datorită detectării de dată mai recentă.

D. IA – 2

Gena protein – tirozin fosfatazei (IA – 2) este localizată pe cromozomul 7q36.

IA – 2 este exprimată primar la nivelul celulelor neuroendocrine. Se găseşte în insulele Langerhans şi în multe părţi ale sistemului nervos central.

Anticorpii anti IA – 2 apar în serul bolnavilor cu diabet. Se estimează că 65 % din pacienţii nou diagnosticaţi au autoanticorpi anti IA – 2; frecvenţa variază cu vârsta şi genotipul HLA, fiind mai mare la tineri şi la pacienţii cu HLA DR4 şi HLA DQA1* 030 – DQB1* 0302. Pozitivitatea pentru IA – 2 persistă peste 1 an după diagnostic, dar scad ulterior.

Prevalenţa crescută a GAD şi IA – 2 la populaţia prediabetică reprezintă elementul de bază al screening – ului populaţional pentru prevenţia bolii.

Concluzii:

90 % din copiii cu diabet nu au rude de gradul I cu această boală. În aceste

condiţii, identificarea biochimică a autoanticorpilor conduce la sporirea predicţiei diabetului în populaţia generală.

Sreening – ul în populaţia generală pentru 2 sau mai mulţi autoanticorpi (IAA, GAD şi ICA) va creşte sensibilitatea şi specificitatea metodei de predicţie imunologică a bolii.

Titrul crescut al ICA este marker pentru progresia diabetului autoimun în populaţia generală.

Tabelul 21.1. Riscul de DZ tip I în funcţie de tipul şi titrul anticorpilor

	Risc DZ tip 1 (%)	IA - 2	GAD 65	IA – 2 si GAD	IA – 2 sau GAD
Normal	0,4	0 - 2,5	0 - 2,5	0 - 0,1	0 - 5
Fraţi	5	1,5 - 5,3	6 - 9	0,3 - 1,4	7 - 8
Gemeni	35	36	26	19	36
Tip 1	100	55 - 75	52 - 82	37 - 57	87 - 94

1.3. Predicţia metabolică

Modalitatea majoră pentru evaluarea riscului sau progresiei bolii este toleranţa la glucoza administrată iv.

Anumite anomalii ale insulinosecreţiei preced starea de insulinodependenţă la subiecţii purtători de ICA: dispariţia fazei precoce a răspunsului insulinic la administrarea glucozei iv. precede diabetul clinic cu 1 – 5 ani.

Este important ca testul să fie realizat în condiţii metabolice stricte; valorile se compară cu cele ale unui copil normal, cu aceeaşi vârstă.

2. Prevenţia bolii

2.1. Prevenţia genetică

Se impune acordarea sfatului genetic, ca modalitate preventivă, fiind cunoscută asocierea DZ cu prezenţa alelelor DQ şi DR.

Riscul pentru diabet este de aproximativ 1/50 pentru copiii mamei cu DZ tip 1 şi 1/16 pentru copiii tatălui cu aceeaşi boală. Riscul este invers proporţional cu vârsta mamei diabetice. Cosangvinitatea (uzual rude grad I) este raportată cu creşterea riscului de diabet; este o consideraţie particulară pentru un număr de populaţii specifice.

2.2. Prevenţia preautoimunităţii.

Pe un teren cu predispoziţie genetică, bine definită, intervenţia unor iniţiatori ai procesului autoimun de distrucţie celulară este discutată. Laptele de vacă este implicat ca posibil antigen declanşator al răspunsului imun. Totuşi, studiile efectuate la sugarii cu risc genetic crescut (rude grad I cu diabet) au arătat că modificarea dietei (formule cu hidrolizat de cazeină) nu reduce apariţia autoanticorpilor.

Studii actuale au demonstrat că o singură injecție cu lant B al insulinei "vaccinare imunologică" previne diabetul la șoarecii NOD. Vaccinarea imunologică este propusă astăzi ca modalitate de prevenire a bolii. Această vaccinare imunologică poate fi un avantaj major, cu aplicabilitate în bolile autoimune.

Înainte de 5 ani, > 20 % din indivizii cu risc maxim (DR 3/4 - DQB1*0302) de a dezvolta diabet tip 1 prezintă constant autoanticorpi antiinsulari (ICA), aceştia reprezentând populația care ar putea beneficia de "vaccinarea imunologică".

2.3. Prevenția postautoimunității.

Identificarea persoanelor cu risc pentru dezvoltarea diabetului tip 1 permite astăzi includerea în studii de prevenire, înainte de apariția hiperglicemiei.

Agenții imunomodulatori pot fi folosiți pentru a stopa distrucția autoimună a celulelor β, prevenind astfel dezvoltarea deficitului insulinic şi boala clinică.

2 agenți au fost larg studiați: nicotinamida şi insulina.

Nicotinamida a fost mult studiată datorită observației că doze mari de nicotinamidă blochează inducția diabetului prin streptozotocină; mecanismul exact de acțiune este incomplet definit.

In studiile efectuate la **animale** s- a demonstrat că nicotinamida :

- inhibă poli (ADN – riboza) sintetaza şi conservă sinteza insulinei;
- are acțiune anti radicali liberi de oxigen (în concentrații mari); este recunoscută sensibilitatea celulelor β la formele agresive ale oxigenului;
- are efect pe imunitatea celulară prin inhibarea activității macrofagelor care distrug celulele pancreatice şi inhibarea sintezei de citokine via antigene ale clasei II ale CMH la nivelul celulelor β. Una din modificările posibile ale celulelor este expresia directă de molecule din clasa II CMH, transformându–se în veritabile celule prezentatoare de antigene, care vor interacționa cu limfocitele T autoreactive.

La om, un efect favorabil al nicotinamidei asupra menținerii secreției reziduale de insulină a fost demonstrat la debutul fazei clinice a diabetului. Efectul este însă modest, explicabil prin potențialul redus de recuperare al celulelor β, mult lezate funcțional la momentul diagnosticării maladiei clinice.

Studii multiple au fost efectuate în diverse centre internaționale, pe loturi de tineri sub 16 ani, cu titru ICA > 80 u JDF (Juvenile Diabetes Foundation) – perioada de prediabet – şi prima fază a răspunsului secretor insulinic modificată (sub percentila 50).

Boala apare clinic în același interval de timp la indivizii tratați cu nicotinamidă (administrare orala,1,2 g/m^2) şi la cei fără tratament. Deşi studiile pilot au evidențiat eficacitatea redusă a nicotinamidei, ea rămâne o modalitate terapeutică de prevenire uşor accesibilă, ieftină, inofensivă.

Teoretic, efectele adverse ale administrării nicotinamidei sunt legate de producerea tumorilor insulare (combinația nicotinamidă + streptozotocină poate produce tumori insulare la şoareci).

Alte studii multicentrice pentru prevenţia diabetului au evaluat *rolul terapiei cu insulină*, administrată oral sau parenteral.

Mecanismul exact prin care insulina previne diabetul la şoarecii NOD este încă necunoscut.

Insulina produce o "relaxare" a celulelor β, protejându-le de o ulterioară distrucţie imună. Studiile la şoarecii BB susţin această ipoteză. Şoarecii trataţi cu insulină dezvoltă celule β mai mici, care nu reacţionează cu serul uman conţinând autoanticorpi antiGAD. Administrarea insulinei induce o transformare rapidă a limfocitelor Th1, distructive, spre Th2 care eliberează limfokine imunosupresive. Celule specifice, anti insulină au fost evidenţiate atât la şoareci, cât şi în celule pancreatice la om.

Tratamentul şoarecilor NOD cu insulina administrată parenteral previne diabetul şi leziunile de insulită. Imunizarea cu lanţ B previne diabetul, dar nu insulita. Insulina intactă (cu ambele lanţuri) are efecte sinergice, producând relaxarea celulelor β şi imunomodularea.

Studiile iniţiale, efectuate la om, au utilizat insulina ca agent imunomodulator, administrată subcutanat, în 2 prize (rapidă + lentă; lentă) în doză de 0,2u/kgc, după o perioadă de 5 zile de insulinoterapie iv., cu menţinerea glicemiei 65 – 70 mg%. Subiecţii incluşi în studiu au risc mare, imunologic şi metabolic, de a dezvolta boala în 3 – 5 ani. 15 % din pacienţii trataţi au dezvoltat diabet după aproximativ 3 ani faţă de 71 % din cei netrataţi (dar aflaţi sub monitorizare permanentă pentru depistarea precoce a debutului clinic) care fac boala în aceeaşi perioadă.

Deşi rezultatele actuale ale acestei insulinoterapii profilactice la subiecţii prediabetici nu sunt definitive, încercările ulterioare vor putea determina daca intervenţia cu insulină în cursul perioadei prediabetice (imunologic activă) poate întârzia debutul clinic.

2.4. Pacienţii nou diagnosticaţi. Prevenţia distrucţiei ulterioare a celulelor β pancreatice.

La pacienţii nou diagnosticaţi, studiile de prevenire se bazează pe premisa că a debut există încă celule β funcţionale. Soluţia cea mai bună posibilă pentru aceşti pacienţi este prelungirea timpului în care ei produc insulina endogenă.

Primele studii de conservare a funcţiei celulelor β folosesc terapia imunosupresivă, incluzând prednison, globulina anti-timocit, prednison + azatioprină, ciclosporina A. Aceste studii au demonstrat că dependenţa de insulină poate fi **întârziată** prin imunosupresie generalizată. **Remisiunea completă** apărută în cursul terapiei dispare în momentul întreruperii tratamentului sau după o perioadă variabilă (1 – 3 ani) de continuare a acesteia.

Eficienţa discutabilă şi efectele secundare legate de administrarea drogurilor imunosupresoare (toxicitate renală) au impus în ultimii ani sistarea acestei terapii.

Actualmente nu există nici un tratament recunoscut care să permită prevenirea instalării diabetului la un subiect la care valoarea predictivă a ICA este 100 %. Aceasta este motivaţia pentru care căutările de ordin terapeutic se îndreaptă spre insulină şi GAD.

Printre strategiile preventive vizând prezervarea funcţiei celulelor β inducţia toleranţei antigenice prin administrare orală de insulină pare promiţătoare şi este lipsită de efecte secundare. S–a dovedit că administrarea orală de antigene este un mecanism particular de inducere a unei toleranţe imune, care promite a fi interesant din punct de vedere clinic, pentru prevenirea maladiilor autoimune, în sensul că antigenul administrat oral devine ţintă a răspunsului imun, cu diminuarea atacului la nivelul celulelor pancreatice.

Raţiunea pentru care se foloseşte insulina este aceea că numai ea, dintre toate autoantigenele exprimate la nivelul celulelor β are specificitate de ţesut.

Studiile ultimilor ani au încercat să determine dacă administrarea insulinei orale, într-o doză fixă, la copiii cu diabet recent descoperit poate permite diminuarea atacului autoimun asupra celulelor β încă nedistruse, cu favorizarea reluării insulinosecreţiei şi reducerea dozei de insulină necesară pentru obţinerea echilibrului glicemic.

Această metodă este lipsită de efecte secundare, dar reclamă cantităţi considerabile de antigene purificate. Menţinerea stării de toleranţă presupune administrarea continuă a dozei de antigen.

Există un număr limitat de studii care au utilizat insulina, ca imunomodulator, în administrare iv. Pentru 14 zile se foloseste o schemă de insulinoterapie intensivă (insulina administrată iv continuu) cu obţinerea unei valori scăzute a hemoglobinei glicozilate şi a unui nivel seric crescut de peptid C la un an de la diagnostic, comparativ cu utilizarea schemei standard de insulinoterapie. Beneficiul unei astfel de terapii trebuie confirmat.

Recente încercări terapeutice folosesc GAD / peptide GAD administrate intratimic, intraperitoneal, oral sau nazal, ca metodă de prevenire a DZ tip 1. Deşi metoda exactă a protecţiei faţă de boală nu este clară, protecţia şoarecilor care au primit GAD oral pare a fi realizată prin activarea celulelor T reglatorii.

Astfel de terapii antigenice pentru prevenirea diabetului reprezintă o opţiune atractivă; se impun, totuşi, măsuri de precauţie. Recente studii pe modele animale au arătat că terapia cu antigene orale poate induce sau accelera boala. Pentru că autoimunitatea fata de GAD este asociata cu o boală neurologică – sindrom Stiffman – o atenţie particulară trebuie acordată modulării răspunsului imun cu GAD; preţul prevenirii diabetului tip 1 poate fi inducerea sindromului Stiffman.

Precauţiile particulare care se impun sunt condiţionate de cel puţin 2 considerente:

- diabetul autoimun tip 1 este datorat unor antigene care activează procesul imun; aceste autoantigene (GAD,IA – 2) au *distribuţie nonspecifică;*
- răspunsul imun direcţionat împotriva unor antigene nonself care conţin o secvenţă peptidică omologă cu a antigenelor proprii poate activa un proces

autoimun împotriva autoantigenelor proprii. Acest mimetism molecular este susţinut de studii care evidenţiază că peptidul 247 – 279 al GAD este similar cu proteina P – c din virusul Coxsakie B. Acest *mimetism molecular* poate altera răspunsul imun împotriva antigenelor self, ca urmare a modificării imune induse de antigenul non – self.

Largi studii în curs de desfăşurare evaluează posibilitatea reducerii necesarului insulinic şi creşterii producţiei de peptid C în cazul vaccinării BCG, imediat după debutul diabetului. Până la stabilirea exactă a efectului terapeutic asupra remisiunii, nu se recomandă efectuarea terapiei BCG la copil.

2.5. Transplantul de pancreas.

Studiile efectuate la un grup de pacienţi ce au primit transplant pancreatic şi imunosupresie au evidenţiat dezvoltarea distrucţiei selective a celulelor β şi insulita.

Distrucţia autoimună, recurentă, a celulelor β este o barieră pentru transplantul pancreatic sau de insule de celule β.

Transplantul pancreatic, fără cel renal este aplicabil numai la pacienţii cu diabet dificil de controlat, cu complicaţii care pun viaţa în pericol. Este necesară imunosupresia, cu creşterea riscului de infecţie şi malignitate.

Transplantul complet / parţial pancreatic s-a realizat cu succes la pacienţii cu diabet tip 1, dar necesită o durată mare de imunosupresie.

Transplantul corect este dublu – pancreatic şi renal.

Raportul risc / beneficiu al terapiei cronice imunosupresive **nu** autorizează transplantul pancreatic la copilul şi adolescentul cu diabet tip 1.

Concluzii

Identificarea răspunsului autoimun la autoantigenele specifice în perioada prediabetică creşte perspectiva predicţiei şi prevenţiei diabetului tip 1.

Predicţia presupune aprecierea riscului apariţiei bolii. Scopul predicţiei este prevenţia bolii. Utilizarea marker-ilor genetici şi imuni conferă predicţiei specificitate şi sensibilitate. Specificitatea reflectă şansa ca o persoană fără markeri să rămână neafectată. Sensibilitatea de predicţie a unui marker de boală reflectă certitudinea că toţi oamenii care fac diabet au acest marker. Un screening populaţional cu maximum de sensibilitate şi specificitate pentru predicţie necesită testarea diferitelor tipuri de autoanticorpi, la diverse vârste.

Limitele potenţiale pentru predicţie includ necesitatea creşterii specificităţii, cu reducerea sensibilităţii; trebuie excluse persoanele cu risc mic de boală şi descoperite cele la care diabetul apare aproape inevitabil.

Pentru că peste 90 % din cazurile noi de diabet apar la copiii fără **istoric familial**, un screening populational şi intervenţia sunt necesare pentru reducerea substanţială a incidenţei acestei boli.

Vârsta cea mai bună pentru un screening în populaţia generală pentru autoanticorpii asociaţi cu diabet nu este încă bine stabilită.

Screening – ul la nou – născuți pentru ICA sugerează că la anumiți copii autoimunitatea poate fi inițiată in utero.

Atitudinea rațională de prevenire a DZ tip 1 este intervenția precoce, înainte de diagnostic, într-o perioadă când un procentaj mare din masa celulelor β este intactă.

Prevenția primară va depinde de înțelegerea varietății factorilor de risc care **inițiază** boala și de capacitatea de a distinge factorii de mediu care **accelerează** autoimunitatea insulară la indivizii cu susceptibilitate genetică.

Prevenția secundară presupune astăzi modularea procesului distructiv la nivelul celulelor β, cu conservarea celulelor insulare încă funcționale la momentul diagnosticului.

Prevenția terțiară se adresează complicațiilor cronice ale bolii.

Descoperirea antigenelor asociate diabetului a crescut șansa de predicție a acestei boli; există șansa de a deveni capabili să o prevenim.

Călătoria spre prevenirea DZ tip 1 este de–abia la început.

Bibliografie

Atkinson MA, Maclaren NK, 1994, The pathogenesis of insulin – dependent diabetes mellitus, N.Engl.Med. J. 331,pg. 1428 – 1436.

Bowman MA, Leiter EH, Atkinson MA, 1994, Prevention of diabetes in the NOD mouse;implications for therapeutic intervention in human disease, Immunol. Today 15; pg. 115 – 120.

Claire Levy Marchal, 1999, Prevention du diabete insulino–dependent, AJD 2/99.

Dorota B. Schranz, Ake Lernmark, 1998, Immunology in Diabetes – An Update, Diabetes Metab. Rev. 14: pg3 – 29.

Glastone P, Nepom GT , 1995, The prevention of IDDM injecting insulin into the cytokine network, Diabetes, 44:pg. 859 – 862.

Hawa M, Rowe R, Lan MS et al, 1997, Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase – like molecule in predicting Type 1 Diabetes, Diabetes 48: pg.1270 – 1275.

Monika Chaudhari Julius,MD, Desmond A. Schatz,MD and Janet H. Silverstein, 1999, The prevention of Type I Diabetes Mellitus, Pediatric Annals 28, pg. 9.

Pozzilli P., 1998, Prevention of insulin dependent diabetes mellitus, Diabetes Metab. Rev. 14:pg 69 – 84.

R.D.G. Leslie, MA Atkinson, A.L.Notkins, 1999, Autoantigens IA- 2 and GAD in Type 1 insulin – dependent diabetes, Diabetologia 42: pg. 3 – 14.

Robert H. Slover, GEORGE S. Einsenbarth, 1997, Prevention of Type 1 Diabetes and Reccurent β cell Destruction of Transplanted Islets, Endocrine Reviews vol. 18, no 2.

CAPITOLUL XXII

PROGRESE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

ALINA OVIDIU, IOANA MICLE

"Întotdeauna vine un moment când creaţiile ştiinţei depăşesc orice imaginaţie".
Jules Verne

În copilărie şi adolescenţă diabetul este aproape în toate cazurile de tip 1, fiind consecinţa distrugerii autoimune a celulelor producătoare de insulină ale pancreasului. De aceea, scopul principal al terapiei DZ este, fie substituţia insulinei, fie înlocuirea pancreasului.

Din 1922, de la prima utilizare clinică a insulinei de către Banting si Best şi până în prezent, domeniul diabetologiei a beneficiat de progrese considerabile.

Cercetările actuale urmăresc atât realizarea unor aparate capabile să imite secreţia de insulină fiziologică a pancreasului, cât şi scăderea sau eliminarea tratamentelor injectabile, cu efect traumatizant asupra copiilor şi adolescenţilor cu DZ.

Deşi perfecţiunea pe care a realizat-o natura nu se lasă uşor atinsă, măsurile terapeutice au ca obiectiv principal obţinerea perfectă a echilibrului glicemic.

1. Progrese ale insulinoterapiei

1.1. Pompele de insulină

Se descriu două tipuri de pompe de insulină: portabile si implantabile.

A. Pompele portabile

Principiul de funcţionare al acestor pompe este de a mima secreţia fiziologică de insulină a pancreasului, care este continuă pe tot parcursul unei zile dar cu creşteri prompte în cursul meselor.

Pompele sunt formate din:

- un cateter, legat la pompă, care se termină printr-un ac fin ce se introduce sub piele (de obicei la nivelul abdomenului sau spatelui) şi se menţine cu un sistem de fixare; acul se schimbă tot la două zile;
- pompa, ce conţine un motor electric pe bază de baterie, care administrează un debit constant- de bază de insulină, cu posibilitatea de suplimentare a dozei de insulină - un bolus, înaintea fiecărei mese;
- sistemul de programare, propriu fiecărei pompe, care comandă eliberarea de insulină.

Insulina rapidă pentru pompa de insulină are concentraţia de 100 ui/ml sau 400 ui/ml. Pentru a putea fi utilizată timp îndelungat (4-12 săptămâni) la 37°C şi în stare de agitaţie, la soluţia de IR se adaugă un agent stabilizator (Genapol).

Cantitatea de insulină administrată în bolus înaintea fiecărei mese este hotărâtă de pacient, în funcţie de valorile autocontrolului sanguin, efectuat de 4-5 ori pe zi şi a controlului urinar, în special a cetonuriei.

Aceste pompe permit un control foarte bun al DZ de tip 1 ceea ce va asigura o creştere şi dezvoltare normală şi totodată previn complicaţiile cronice.

Dar aceste pompe prezintă şi o serie de dezavantaje printre care:

- posibilitatea apariţiei unei infecţii la nivelul acului, care va necesita intervenţie chirurgicală (incizie, drenaj, toaletă locală, pansament) şi tratament antibiotic;
- obstrucţia cateterului, ceea ce va avea ca urmare întreruperea aportului de insulină cu apariţia cetozei şi chiar a cetoacidozei;
- frecvenţa mare a hipoglicemiilor (dar mai mică comparativ cu cea a pacienţilor trataţi cu injecţii);
- defecte electronice sau mecanice ale pompelor;
- limitarea activitaţii fizice (în special la copiii mari şi adolescenţi);
- sunt scumpe.

Datorită acestor dezavantaje, utilizarea acestor pompe este destul de limitată, fiind folosite de pacienţii cu diabet într-o proporţie mai mică de 10%.

B. Pompele implantabile

Principiul de funcţionare este similar cu cel al pompelor portabile.

Pompele implantabile sunt formate din:

- un dispozitiv alcătuit din rezervorul de insulină, un rezervor de freon şi o membrană flexibilă, plasat subcutanat, de obicei la nivelul fosei iliace, astfel încât să fie ascuns sub chilot;
- un cateter care, fie traverseaza peretele muscular şi se deschide în cavitatea abdominală, fie este ascuns sub piele pentru a ajunge la o venă mare de la nivelul umărului;
- un sistem de valve electronice, situat între dispozitivul subcutanat şi cateter.

Ca şi în cazul pompelor portabile, administrarea insulinei este controlată de pacient. Pacientul comandă debitul pompei de insulină zilnic, printr-un emiţător radio.

Pompa se schimbă o dată pe lună, la spital, de către medic.

Un avantaj deosebit al acestor pompe este faptul că administrarea insulinei în cavitatea abdominală este urmată de resorbţia acesteia în vasele mici, care tapetează peretele intestinal şi care se varsă în vena portă iar de aici ajung in ficat. Astfel, o parte din insulina administrată prin intermediul pompei ajunge la ficat, deci respectă calea fiziologică a insulinei secretate de un pancreas normal, ceea ce duce la un bun control al glicemiilor, fără apariţia hipoglicemiilor severe.

Dezavantajele pompelor implantabile sunt:

- implantarea pompei necesită intervenţie chirurgicală, cu anestezie locală sau generală;
- blocarea cateterului printr-o reacţie fibroasă, cu întreruperea administrării de insulina şi apariţia accidentelor hiperglicemice;
- costul ridicat.

Pe lângă efectul asupra glicemiei, s-a demonstrat că utilizarea îndelungată a pompelor de insulină normalizează şi alţi parametrii metabolici sau hormonali: alanina, piruvatul, lactatul, beta-hidroxi-butiratul, acizii graşi liberi, lipidele, lipoproteinele (cu scăderea riscului de ateroscleroză pe termen lung), catecolaminele, hormonul de creştere, glucagonul.

În concluzie, pompele de insulină, deşi asigură un debit continuu al insulinei nu au posibilitatea de a monitoriza continuu valorile glicemiei.

Deci, determinarea glicemiei, deşi riguroasă este discontinuă şi nu automată.

1.2. Alte modalităţi de insulinoterapie

A. Implantul subcutanat de insulină

Constă în depunerea la nivel subcutanat a unor capsule ce conţin insulină combinată cu polimeri biocompatibili şi biodegradabili polianhidrici. Aceşti polimeri sunt capabili să pună în libertate insulina cu o rată constantă, după care se "dizolvă" în spaţiul subcutanat. Capsulele pot fi astfel modificate încât să elibereze cu precizie cantitatea dorită de insulină. Prin încorporarea glucozoxidazei în acest ansamblu şi prin modificarea insulinei conţinute, s-au obţinut microsfere sensibile la concentraţia glucozei din zona respectivă.

Această metodă prezintă şi un dezavantaj, şi anume faptul că activitatea biologică a noii insuline este considerabil mai redusă.

B. Iontoforeza

Este procesul de "traversare" a unei bariere de către anumite molecule, în virtutea unui gradient electric şi în funcţie de mărimea particulelor.

Au fost efectuate studii pe animale (iepuri, porci) cu insulină administrată transdermic, dar chiar şi în aceste cazuri au fost necesare concentraţii mari de hormon, precum şi un pretratament al pielii prin îndepărtarea stratului epidermic keratinizat.

C. Dispozitive de injectare în "jet"

Scopul utilizării acestor aparate este de a înlătura durerea provocată de ac. Cu ajutorul lor, insulina traverseaza tegumentele prin presiune, fără înţepătură.

Aceste dispozitive de injectare, care în locul acului folosesc un jet de aer sub presiune, realizează o dispersie mult mai mare a hormonului în ţesutul subcutanat.

Rata absorbţiei IR din spaţiul subcutanat depinde de raportul dintre suprafaţa şi volumul insulinei injectate. De aceea trebuie să se ţină cont, atât de grosimea tegumentului şi de eventuala prezenţă a echimozelor, cât şi de presiunea de injectare (cu cât presiunea este mai mare, cu atât mai mare va fi şi cantitatea de insulină injectată).

Totuşi, aceste dispozitive, deşi accelerează rata absorbţiei hormonului nu o grăbesc şi pe aceea a inactivării sale, problema hipoglicemiei postprandiale rămânând deschisă.

D. Căi alternative de administrare a insulinei

a. calea orală

Pentru a putea fi administrată pe cale orală, insulina trebuie încapsulată în liposomi, pentru a fi protejată de proteoliza digestivă. Dar şi în acest caz procentul

în care se absoarbe şi ajunge în sânge este foarte mic şi variabil.

Variabilitatea digestiei, a timpului de tranzit şi a absorbţiei fac această cale încă inacceptabilă din punct de vedere clinic.

b. calea nazală

Rata de absorbţie la nivel nazal este redusă datorită:

- proteolizei locale,
- permeabilităţii reduse a mucoasei nazale,
- fenomenului de agregare al insulinei.

De aceea, insulina trebuie asociată cu surfactanţi care favorizează absorbţia prin mucoasa nazală.

Cei mai studiaţi surfactanţi sunt:

- sărurile biliare,
- detergenţii neionici,
- derivaţii acidului fusidic,
- lecitina.

S-au tras urmatoarele concluzii:

- absorbţia insulinei împreună cu cea a surfactantului pe cale nazală este rapidă,
- nivelul maxim de concentratie se obţine după 8-20 minute,
- cinetica şi biodisponibilitatea insulinei depinde de surfactantul folosit şi nu de concentraţia insulinei,
- poate apare o iritaţie locală datorită adjuvantului sau a unui teren atopic,
- preţ de cost ridicat, fiind necesare cantităti de 6 ori mai mari decât in cazul folosirii căii subcutanate.

c. calea oftalmică

Insulina se poate administra, sub formă de soluţie oftalmică, împreună cu substanţe care accelerează absorbţia prin mucoasa conjunctivală. Practic absorbţia insulinei are loc tot la nivel nazal, după ce aceasta ajunge prin canalul lacrimal în cavitatea nazală.

d. calea bronşică

Absorbţia insulinei prin mucoasa bronşică este foarte bună şi nu necesită substanţe adjuvante.

Totuşi, la ora actuală administrarea insulinei sub formă de aerosoli are doar interes experimental.

e. calea rectală

Administrarea insulinei sub formă de supozitoare, geluri sau soluţie este limitată de dezavantajul absorbţiei reduse, iar dificultăţile practice legate de numărul mare de administrări zilnice nu au impus această cale în practica clinică.

1.3. Peptidele, compuşi de terapie adiţională în DZ tip 1

Tratamentul DZ substituie doar unul din hormonii pancreatici pierduţi prin distrugerea celulelor β şi anume, insulina.

Actualmente se încearcă noi metode terapeutice care au ca scop reglarea homeostaziei glucozei şi a statusului metabolic global.

Unul din noile concepte de îmbunătăţire a controlului metabolic la copilul şi

adolescentul cu DZ consideră utilă şi cu valoare clinică potentială întrebuinţarea agenţilor peptidici.

Peptidele, ca şi compuşi de terapie adiţională în diabetul zaharat includ: analogii de insulină, IGF1, leptina, peptidul C, amylina.

A. Analogii de insulina (insulina lispro)

Insulina lispro reprezintă un monomer obţinut prin inversarea a doi aminoacizi (lisina, prolina) din secvenţa terminală C (poziţia 29) a lanţului B al moleculei de insulină, fiind similară cu IGF 1.

Acţiunea insulinei lispro începe după 0-15 minute, peak-ul sanguin apare la 20-60 minute de la administrare iar durata de acţiune este de 4-5 ore.

Acţiunea sa este rapidă şi ameliorează controlul glicemic postprandial.

Este indicată în tratamentul DZ al copilului mic şi adolescentului. De asemenea a fost utilizată cu succes şi în tratamentul pacienţilor cu insulino-rezistenţă.

Avantajele sale sunt:

- injectare: înainte / în timpul / după masă,
- suprimă intervalul injecţie-masă,
- dieta este liberalizată (calitativ şi ca orar).

B. Factorii de creştere insulin-like (IGF)

În DZ se asociază două anomalii ale sistemelor hormonale ce au efecte hipoglicemiante: insulina şi factorii de creştere insulin-like.

Structura factorilor de creştere insulin-like este asemănătoare cu cea a analogilor de insulină.

Producţia lor poate fi de origine hepatică, renală sau musculară.

Injecţia zilnică de IGF 1 uman recombinat, în doză de 80μg/kg, subcutanat, în asociere cu tratamentul convenţional cu insulină a ameliorat nivelele plasmatice scăzute de IGF 1.

Sub acţiunea lor glicemia scade iar sensibilitatea la insulină creşte.

Mai important este faptul că, la pacienţii cu sindrom de insulino-rezistenţă sau cu cetoacidoză insulino-rezistentă, administrarea de IGF 1 uman recombinat a ameliorat rapid hiperglicemia şi cetoacidoza.

Numeroase studii au arătat, că, la copiii cu DZ, există valori serice scăzute ale insulin-like growth factor 1 (IGF1) şi valori crescute ale insulin-like growth factor binding proteins 1 si 2 (IGF BP1 si 2). Acestea sunt mai evidente la cei cu un control metabolic precar. Adulţii cu complicaţii oculare au nivele crescute ale IGF1, IGF2 si IGF BP2 si 3. Ischemia pare a fi un stimul puternic pentru producţia locală (oculară) de factori IGF si IGF BP. Modificările renale precoce în diabetul experimental la rozătoare se însoţesc de alterarea concentraţiei serice şi în ţesutul renal al IGF şi IGF BP.

Factorii insulin-like şi proteinele lor transportoare au un rol important în patogenia complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat.

C. Peptidul C

Proinsulina în celulele insulinosecretoare, este clivată în două fragmente: insulina şi peptidul C, care sunt secretate ambele în circulatie. În trecut, peptidul C era considerat lipsit de interes şi utilizat doar pentru măsurarea secreţiei reziduale de insulină la pacienţii cu diabet. În prezent, grupul Wahren a arătat că peptidul C este un hormon capabil să inhibe secreţia de insulină. Absenţa sa ar putea fi responsabilă de anumite anomalii ale diabetului: anomalii neurologice, modificari ale filtrarii glomerulare renale, microalbuminurie. Un tratament cu peptid C ar permite corectarea acestor anomalii (dispariţia semnelor neurologice, corectarea microalbuminuriei) datorate multiplelor lui acţiuni:

- stimulează transportul de glucoză în muşchiul scheletic, independent de receptorul insulinic şi activarea tirokinazei Stimularea transportului se face prin activarea ATP-azei Na/K);
- reduce filtrarea glomerulară la pacienţii cu diabet, fără alte complicaţii, excepţie hiperfiltrarea glomerulară (activare ATP - ază Na/K);
- îmbunătăţeşte funcţia nervilor senzitivi (creşte pragul de discriminare a temperaturii);
- rol în reglarea secreţiei de insulină (mecanism feedback);
- reduce alterarea permeabilitatii vasculare indusa de hiperglicemie.

Pacienţii cu diabet care păstrează o funcţie redusă pancreatică, datorită peptidului C au un risc scăzut de a dezvolta complicaţii.

Peptidul C biosintetic uman s-a administrat experimental la şobolanii cu diabet zaharat, indus de streptozotocina, pe cale subcutanată, de două ori pe zi.

Nu s-au efectuat studii terapeutice la om.

Avantajul peptidului C este faptul că poate reprezenta o alternativă terapeutică alături de insulină.

D. Polipeptidul amiloid insular (amilina)

Este produs de celulele β pancreatice iar stocarea şi eliberarea are loc împreună cu insulina. S-a demonstrat că indivizii cu DZ tip 1 prezintă un deficit atât în ceea ce priveşte insulina dar şi de amylină.

Interesantă este posibilitatea amilinei de a interfera cu metabolismul glucidic.

Amilina scade răspunsul glucidic tisular la insulină; de asemenea se pare că absenţa ei ar duce la accelerarea tranzitului digestiv al glucidelor.

Kolterman şi colab. au efectuat un studiu placebo la 84 pacienţi adulţi cu DZ tip 1 utilizând pramlimtida (analog uman de amilină). Aceasta a redus hiperglicemia postprandială fără a altera acţiunea insulinică in vivo şi răspunsul reglator la hipoglicemie.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la administrarea amilinei la copil şi adolescent.

E. Leptina

Leptina este un peptid sintetizat şi eliberat de adipocit, cu o structura de 16 KA.

La rozătoare, leptina scade apetitul şi ingestia alimentelor.

La şoarecii cu deficit de leptină, administrarea acesteia ameliorează fertilitatea şi reproducerea.

Este sensibilizant natural la insulină şi stimulează transportul glucozei şi sinteza de glicogen în miotubii C2, C12.

Nu s-au efectuat studii la om.

Este discutabilă utilizarea leptinei la pacienţii cu DZ.

Concluzii:

Rezultatele studiilor clinice pe termen lung şi aprecierea clinică sunt necesare pentru a da răspunsuri clare la întrebarea: "Trebuie sau nu introduse peptidele adiţionale în schemele terapeutice ale diabetului zaharat la copil şi adolescent ?", întrebare care işi va găsi probabil răspunsul în anii ce vor urma.

2.Substituţia pancreasului

2.1.Transplantul de pancreas

Transplantul de pancreas, faţă de transplantul altor organe, s-a dezvoltat ceva mai lent, datorită dificultăţilor tehnice legate de existenţa secreţiei pancreatice şi problemelor imunologice de respingere.

Primul transplant de pancreas la om s-a realizat în 17.12.1966, la Universitatea din Minneapollis, SUA, de către dr.William D. Kelly şi Richard C. Lillehey.

A. Criterii de selecţie a donatorului:

În general, există o lipsă de donatori în domeniul transplantelor de organe, de unde şi limitarea numărului de primitori.

În marea majoritate a cazurilor se utilizează, astăzi, pancreas recoltat de la bolnavii în comă (în special după accidente de circulatie când este cert că nu mai există nici o şansa de supravieţuire). S-a mai propus, ca sursă şi o parte din pancreasul unui membru al familiei, deoarece s-a constatat că scoaterea unei jumătăţi de pancreas de la un subiect sănătos nu duce la diabet, iar pe de altă parte această jumatate de pancreas poate constitui o cantitate suficientă pentru un transplant.

Datorită faptului că prelevarea de pancreas de la donatori sănătoşi ridică o serie de probleme etice se poate utiliza şi pancreasul recoltat de la un cadavru.

Criteriile generale de selecţie în acest caz sunt:

- decedatul să nu fi prezentat DZ;
- decedatul să nu aibe o vârstă mai mare de 50 ani;
- pancreasul, din punct de vedere microscopic, să aibe aspect normal.

B. Criterii de selecţie a primitorului:

Înainte de transplantare este necesar un bilanţ complet al primitorului cu examen oftalmologic, neurologic, renal (chiar biopsie renala), şi mai ales evaluarea aparatului cardio-vascular, deoarece cea mai importantă cauză de deces este reprezentată de complicaţiile de la nivelul cordului şi sistemului vascular.

Indicaţiile principale ale grefei de pancreas la diabeticii insulinodependenţi sunt:

- bolnavii cu insuficienţa renală cronică terminală, care necesită o grefă renală;
- bolnavii cu diabet care au deja o grefă renală funcţională şi care prezintă complicaţii degenerative majore, evolutive sau care au un DZ greu de echilibrat. Pancreasul transplantat va proteja rinichiul de apariţia microangiopatiei diabetice;
- pacienţi cu DZ secundar unei mucopolizaharidoze;
- pacienţii cu DZ dificil de echilibrat, cu sau fără complicaţii, care deşi sunt supuşi unor doze de insulină importante, corect administrate, nu sunt bine controlaţi din punct de vedere metabolic (pacienţi care nu prezintă uremie, nu au suferit un transplant renal).

Criteriile care trebuie îndeplinite în acest ultim caz sunt:

- prezenţa albuminuriei;
- la biopsia renala: lezarea în proportie de 20-40% a volumului mezangiului glomerular;
- clearance-ul de creatinina peste 70ml/minut.

C. Condiţii de păstrare a grefei:

Grefele pancreatice pot fi transplantate imediat după prelevarea de la donatori (solutia optimă) sau pot fi păstrate în condiţii de hipotermie, în soluţii electrolitice.

O analiza statistică a arătat o proporţie mai mare de funcţionare pentru grefele păstrate mai puţin de 6 ore decât cele depozitate mai mult de 6 ore.

D. Tehnici de transplantare pancreatică la om

Transplantarea pancreasului la om poate fi totală sau segmentară.

Grefa pancreatico-duodenală: în care pancreasul propriu al primitorului este lăsat pe loc, iar pancreasul donatorului împreuna cu duodenul, o parte a aortei, trunchiul celiac cu artera mezenterică şi vena portă sunt prelevate în bloc. Vasele sunt anastomozate cu vasele iliace ale primitorului, iar sucul pancreatic este deviat fie spre intestin (duodenoileostomie), fie la exterior (duodenostomie cutanată).

Grefa pancreatică segmentară: în care segmentul, reprezentat de o parte din coada sau corpul pancreasului, este pediculizat pe artera şi vena splenică. Pentru secreţia exocrină se pot utiliza două alternative:

- obstrucţia canalului Wirsung, prin injectarea unei substanţe sclerozante;
- drenajul secreţiei exocrine într-un organ cavitar: intestin, vezică urinară.

E. Rezultate posttransplant

După transplantul de pancreas, pacienţii cu diabet devin normoglicemici fără să mai fie nevoie de administrarea insulinei.

Compromiterea grefelor apare în special în primele 6 luni de la transplant.

F. Complicaţiile chirurgicale cele mai frecvente sunt:

- tromboza vasculara a grefei,
- infecţia,
- pancreatita,
- hemoragia.

Cea mai mare problemă legată de transplantul de pancreas este, însă, evitarea rejetului de grefă. În acest scop se folosesc imunosupresoare (Prednison, Ciclosporină, Azatioprină), ceea ce practic înseamnă înlocuirea tratamentului cu insulină cu cel cu imunosupresoare, care au mult mai multe efecte secundare.

După transplantul pancreatic apar anticorpi anticelule insulare pancreatice. Cercetările au arătat că, la debutul DZ tip 1, 80-90% din pacienţi prezintă anticorpi anticelule insulare îndreptaţi atât împotriva suprafeţei celulare, cât şi împotriva componentelor citoplasmatice. Aceşti anticorpi scad sau chiar dispar pe măsura evoluţiei bolii, odată cu distrugerea treptată a celulelor β insulare. Posttransplant, insulele transplantate reprezintă noi stimuli antigenici ceea ce explică reapariţia acestor anticorpi.

Concluzie

Transplantul de pancreas este de preferat, să se facă atunci când tratamentul imunosupresor este oricum necesar. Este cazul bolnavilor cu diabet, cu afectare severă a rinichiului, când se va face concomitent transplantul de pancreas cu cel de rinichi, ambele transplante beneficiind de tratament imunosupresor postintervenţie chirurgicală.

2.2. Grefa de insule Langerhans

Grefa de celule Langerhans este o procedură terapeutică mult mai simplă şi constă în transplantarea doar a acelei părţi a pancreasului care secretă insulină (celulele Langerhans).

Primul pas este izolarea insulelor Langerhans, care reprezintă doar 1% din ţesutul pancreatic total. Aceasta se realizează prin digestie enzimatică, mediată de colagenază. Odată izolate, insulele sunt purificate printr-un proces de centrifugare bazat pe gradientul de densitate.

Prelucrarea ţesutului insular prin cultivare pe cutii Petri şi incubare la 37^0C oferă posibilitatea de a-l păstra în cultură timp de 2 ani, pe când conservarea pe timp mai îndelungat se realizează prin crioprezervare.

Pentru ca insulele să fie "acceptate" de primitor fără a mai fi necesară imunosupresia de lungă durată, ţesutul insular, înainte de a fi transplantat, trebuie supus uneia din următoarele procedee:

- gama-iradiere cu doze mici;
- radiaţii ultraviolete;
- incubare în medii de cultură la temperaturi joase (24^0C).

Grefa se realizează prin embolizarea insulelor pe calea venei porte, în ficat, unde se vor localiza şi-şi vor dezvolta reţeaua capilară proprie la nivelul spaţiilor porte şi de unde îşi vor deversa insulina direct în vena portă.

Până în prezent, majoritatea grefelor de insule Langerhans au fost efectuate la pacienţi aflaţi sub tratament supresor pentru o grefă de organe (renală de obicei) anterioară sau concomitentă.

Ca şi perspective ale transplantului insular amintim:

Încapsularea insulelor - principiul de bază constă în introducerea insulelor într-o microcapsulă formată dintr-un înveliş permeabil pentru insulină, glucoză, substanţe ce hrănesc celulele insulare dar impermeabil pentru imunoglobuline şi celulele ce mediază rejetul. Capsulele sunt transplantate direct în vena portă sau în cavitatea peritoneală iar caracteristicile lor secretorii par a fi excelente. Principala problema este reacţia de corp străin pe care organismul o dezvoltă în prezenţa lor.

Xenografa - adică transplantul de celule Langerhans de provenienţa animală (mai ales porcină) este posibilă, dar pentru a fi acceptată trebuie controlată faza iniţială a reacţiei de rejet mediată de anticorpi, obiectiv care este în curs de cercetare.

Transplantul insular cuplat cu terapia imunomodulatoare reprezintă una din marile speranţe ale tratamentului diabetului zaharat la copil şi adolescent.

2.3.Pancreasul artificial

Pancreasul artificial reprezintă un sistem controlat printr-un mecanism de feed-back ce realizează concentraţii sanguine şi tisulare de insulină adecvate nevoilor de fiecare moment ale organismului.

Funcţia esenţiala a pancreasului artificial este de a măsura glicemia în mod continuu.

Este alcătuit din:

a. un cateter cu lumen dublu, care permite simultan diluarea şi heparinarea sângelui;
b. senzorul de glucoză

Senzorii, la rândul lor, pot fi de mai multe tipuri:

- senzori enzimatici, cei mai des folosiţi, ce utilizează specificitatea enzimei glucoz-oxidază, care în prezenţa oxigenului oxidează glucoza în acid gluconic, cu formare de apă oxigenată;
- măsurarea potenţiometrică a glucozei: senzorul generează o diferenţă de potenţial ce este măsurată în raport cu un electrod de referinţă; această diferenţă de potenţial este modificată de prezenţa glucozei;
- senzor termometric ce măsoara căldura degajată la reacţia de oxidare a glucozei;
- senzor optic, ce determină fluorescenţa eliberată în prezenţa glucozei de un complex concanavalin-dextran fluorescent; dacă glucoza este prezentă dextranul fluorescent este eliberat , iar prin măsurarea fluorescenţei putem avea indirect concentraţia de glucoză;
- măsurarea glucozei prin efectul său de filtru în transmiterea unor unde infraroşii.

c. calculatorul cu un program de calcul ce permite determinarea cantităţii de insulină de perfuzat în funcţie de valorile glicemiei;
d. pompa de insulină, ce urmează indicaţiile calculatorului;
e. înregistratorul care afişează în fiecare moment glicemia şi cantitatea de insulină injectată.

Aparatele actuale, neportabile, au o durată scurtă de folosire (24-48 ore) şi se utilizează în cazuri de :

- come hiperglicemice,
- asistenţa gravidei în timpul travaliului,
- diabetul instabil,
- după intervenţii chirurgicale,
- hemodializă la pacienţi cu diabet,
- inducerea fazei de remisiune,
- evaluarea dozelor de insulină.

Pancreasul artificial este, de asemenea, utilizat şi pentru studii:

clinice

- măsurarea activităţii insulinei în stări de rezistenţă,
- excreţia urinară şi pragul renal al glucozei;

terapeutice

- evaluarea activităţii hipoglicemiante a tratamentului cu insulină,
- explorarea eficienţei căii intraperitoneale de administrare a insulinei;

fiziopatologice

- evaluarea perturbarilor metabolice din diabet prin măsurarea fluxului diferitelor substanţe;

Studiile actuale sunt îndreptate către dezvoltarea unui pancreas artificial miniaturizat.

Un pancreas artificial miniaturizat este visul tuturor bolnavilor cu diabet trataţi cu insulină.

3.Alte progrese terapeutice

Pentru confortul psihic al pacientului cu diabet se încearcă, atât eliminarea tratamentelor injectabile, cât şi prelevările de sânge, necesare pentru determinările repetate ale glicemiei, în cadrul autocontrolului zilnic.

3.1.Determinarea non-invazivă a glicemiei

În prezent se încearcă realizarea unor dispozitive de determinare a glicemiei, non-invazive, care folosesc:

laser rece

- HEMA TRAC-BG, ce indică valoarea glicemiei prin aplicare timp de 1,5 secunde, a degetului pe un senzor,
- GLUCOWATCH, ce indică continuu şi automat valoarea glicemiei, prezentând şi un sistem de alarmă, în caz de hipo/hiperglicemie.

raze infraroşii

- DIASENZOR 1000, al firmei Imac.

De asemenea, se află în studiu şi un aparat denumit INSULINK, capabil să determine glicemia şi să administreze insulină, în funcţie de necesităţi, transcutanat, fără injectare.

3.2. Administrarea glucagonului pe cale nazală

În cadrul tratamentului DZ tip 1, pe lângă insulinoterapie, un loc important îl ocupă şi administrarea de glucagon.

Glucagonul se utilizează în caz de accidente hipoglicemice severe apărute la domiciliu, când nu se poate administra glucoză i.v. Glucagonul, în aceste situaţii, se injectează s.c. sau intramuscular. În ultimii ani se studiază, însă şi calea nazală datorită avantajelor sale:

- elimină stresul legat de injecţie;
- absorbţia rapidă prin mucoasa nazală a glucagonului;
- acţiune rapidă: 7-10 minute (comparativ cu calea injectabilă: 10-15 minute);

Preparatele care se administrează pe cale nazală se prezintă sub două forme: soluţie în spray nazal şi pudră, dar până în prezent au fost utilizate doar experimental.

Conform unui studiu efectuat de Bennis D. şi Slama G., într-o tabără de vară, pe un lot de 20 de copii cu diabet, utilizarea glucagonului, în tratamentul hipoglicemiilor severe, pe cale nazală are rezultate mai bune comparativ cu administrarea sa pe cale subcutanată (tabelul 22.1.)

Tabelul 22.1. Efectele comparative ale glucagonului administrat pe cale nazală şi subcutanată

	Intranazal	Subcutanat
Numărul pacienţilor	13	7
Vârsta	12-14 ani	12-14 ani
Sexul: M/F	6/7	5/5
Glicemia înainte de administrarea glucagonului(mg%)	44±5	58 ± 6
Ascensiunea glicemiei (mg%) La 10 minute La 30 minute	 53 ± 16 56 ± 18	 40 ± 12 110 ± 37
Debutul acţiunii	3 ± 1 minute	7 ± 2 minute
Timpul necesar revenirii din comă	18 ± 3 minute	31 ± 5 minute
Efecte secundare (probleme digestive)	4	3
Eşec terapeutic	1	1

Toate măsurile terapeutice prezentate mai sus, precum şi cele care se vor descoperi în viitor, au drept scop îmbunătăţirea condiţiilor de viaţă ale copilului şi adolescentului cu diabet.

BIBLIOGRAFIE

Alicia Schiffrin- Insulinotherapie continue a la pompe, Diabetologie Pediatrique, 539-550

Barnet Ah. Owens Dr-Insulin Analogues, Lancet, 1997, 349, 45-51

Cohen B., Novick D., Rubinstein M.- Modulation of insulin activities by leptin, Science, 1996, 274, 1185-1188

Cuattrin T., Thraillki, Bake L., Litton J., Dwingun K., Rearson M., poppenheimer M., Giltinan D., Gesundheit N., Martha P.-Dual hormonal replacement with insulin and recombinant human IGF 1 in IDDM, Diabetes Care, 1997, 20, 374-380

Deschamps I., Robert J.J.-La pompe a insuline dans le traitement de l'enfant diabetique, Bulletin AJD, 1983, 4, 151-153

Dorchy H.- Le diabete insulinoprive. Progres pratiques des 15 dernieres annees, Bulletin AJD, 1988, 4, 17-22

Ebeling P., Jansson PA, Smith U., lallice, Bolli GB., koivisto VA.-Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM, Importance of basal insulin, Diabetes Care, 1997, 20, 1287-1289

Heise T., Berger M., Sawicki PT.-Non-evidence based conceps are still established in the tratment of IDDM, Horm Res, 1998, 50, 74-78

Ido Y., Vindigni A., Chang, Stramm L., Chance R., Heath WF., Di marchi RD., Di Cera E., Williamson JR.- Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide, Science, 1999, 277, 563-566

Lestradet H.-Que faut il penser des Jet injectors, Bulletin AJD, 4, 8

Micle Ioana - Jet injectorul, Info Diab, nr. 3-4/1992, pag. 21-22

Micle Ioana, Ignat Cornelia- Speranţe şi perspective în tratamentul diabetului zaharat tip 1, Info Diab, 1994, 1-4, 9-16

Pancreatic Transplantation as Treatment for IDDM, Diabetes Care, 1988, vol 11, nr 8, 669-673

Reach G.- Capteurs de glucose: ou en est-on?, Bulletin AJD, 1990, 3, 4-5

Reach G.-A l'aube du troisieme millenaire: vers la xenogreffe d'îlots de Langerhans, Bulletin AJD, 1995, 2, 8-16

Reach G.-Pompes implantables d'Administration d'Insuline, Bulletin AJD, 1990, 2, 11-13

Reach G.-Systemes Artificiels d'Administration d'Insuline et sur la greffe de pancreas et d'îlots de Langerhans, Bulletin AJD, 1998, 2, 10-12

Robert J.J., Darman D., Raech G., Lestradet H.-Pancreas artificiel chez l'enfant diabetique, La Presse Medicale, 1986, 15, 2159-2162

Steiner DF., rubinstein AH.- Proinsulin C-peptide-biological activity?, Science, 1997, 277, 531-532

Şerban V.-Progrese în diabetologie, Timişoara, Editura de Vest, 1991, pg. 245-259

Usala AL., Madigan T., Burguera B., Sinha MK., Caro GF., Cunningham P., Powel JG., Butler PC.- Treatment of insulin-resistant diabetic ketoacidosis with IGF-1 in an adolescent with insulin-dependent diabetes, N. Engl., J. Med.,1992, 327, 853-85

ANEXE

FILE DIN ISTORIA DIABETOLOGIEI PEDIATRICE TIMIŞORENE

PROF. DR. DOC. LOUIS ŢURCANU
Şeful CLINICII I PEDIATRIE (1962–1990)
ORGANIZATORUL PRIMEI TABERE NAŢIONALE
CU CARACTER MEDICAL DIN ROMÂNIA
PENTRU COPIII CU DIABET ZAHARAT TIP 1

PROF. DR. EUGEN ALEXANDRU
Şeful CLINICII II PEDIATRIE (1974–1980)
PREOCUPĂRI ÎN DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ

ACAD. PROF. DR. H. LESTRADET (PARIS–FRANŢA)
DECERNAREA DIPLOMEI „DOCTOR HONORIS CAUSA"
al UNIVERSITĂŢII DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
TIMIŞOARA (mai 1993)

ACAD. PROF. DR. H. LESTRADET
PRIMUL CURS DE DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ
TIMIŞOARA –(mai 1993)

ÎNTÂLNIREA CU COPIII ŞI ADOLESCENŢII CU DIABET MEMBRII AI
„ ASOCIAŢIEI PENTRU AJUTORAREA COPIILOR DIABETICI
DIN BANAT"

AL 7-LEA CURS POST UNIVERSITAR DE DIABETOLOGIE PEDIATRICĂ SUB EGIDA „ISPAD" (INTERNATIONAL SOCIETY FOR CHILDREN AND ADOLESCENT DIABETES) TIMIŞOARA mai 1995

PROF. DR. ZVI LARON (ISRAEL)
„DOCTOR HONORIS CAUSA"
al U.M.F. „IULIU HAŢIEGANU"
CLUJ-NAPOCA (1997) şi U.M.F.
TIMIŞOARA (2000)

PROF. DR. STUART BRINK (S.U.A.)
„DOCTOR HONORIS CAUSA"
al UNIVERSITĂŢII DE MEDICINĂ
ŞI FARMACIE TIMIŞOARA (1999)

PROF. DR. BRUNO WEBER
(GERMANIA)

PROF. DR. HENRIK MORTENSEN
(DANEMARCA)

PROF. DR. LASZLO MADACSY
(UNGARIA)

PROF. DR. ZVI LARON (ISRAEL)
ACORDAREA DIPLOMEI DE ONOARE DIN PARTEA
„ASOCIAŢIEI PENTRU AJUTORAREA COPIILOR
DIABETICI DIN BANAT" (ACDB)

ÎNTÂLNIRE CU COPIII ŞI ADOLESCENŢII
CU DIABET ZAHARAT, MEMBRII AI ACDB
DUDEŞTII NOI jud. TIMIŞ (mai 1995)

ANEXA 2.

Tabel cu conversia glicemiei din unități convenționale (mg%) în unități internaționale (mMol/l)

mg% x 0,0555= mMol/l mMol/l x 18= mg%

mg%	mMol/l	mg%	mMol/l	mg%	mMol/l
30	1,67	140	7,77	300	16,65
35	1,94	145	8,04	310	17,20
40	2,22	150	8,32	320	17,76
45	2,50	155	8,60	330	18,31
50	2,77	160	8,88	340	18,87
55	3,05	165	9,15	350	19,42
60	3,33	170	9,43	360	19,98
65	3,60	175	9,71	370	20,53
70	3,88	180	9,99	380	21,09
75	4,16	185	10,26	390	21,64
80	4,44	190	10,54	400	22,20
85	4,72	195	10,82	410	22,75
90	4,99	200	11,10	420	23,31
95	5,27	210	11,65	430	23,86
100	5,55	220	12,21	440	24,42
105	5,82	230	12,76	450	24,97
110	6,10	240	13,32	460	25,53
115	6,38	250	13,87	470	26,08
120	6,66	260	14,43	480	26,64
125	6,93	270	14,98	490	27,19
130	7,21	280	15,54	500	27,75
135	7,49	290	16,09		

ANEXA 3.

Concentraţia insulinei serice la băieţi şi fete în funcţie de vârstă

Vârsta (ani)	Băieţi		Fete	
	mU/l	pMol/l	mU/l	pMol/l
3	10	72	9	70
6	11	86	12	93
9	14	100	17	127
12	19	136	26	187
15	22	158	23	172
18	22	158	23	165

Ca o regulă generală, creşterea concentraţiei insulinei serice peste 25 mU/l, poate fi suspectată ca anormală

Concentraţia serică normală a peptidului C la diferite grupe de vârstă

Grupe de vârstă	Valori (nMol/l)	Media (nMol/l)
Sânge de cordon	0,24	0,10-0,49
Nou-născut (36-60 ore)	0,12	0,03-0,24
Sugari	0,22	0,13-0,40
1-6 ani	0,18	0,08-0,36
6-12 ani	0,41	0,17-0,85
Adult	0,39	0,18-0,79

ANEXA 4

TABEL SINOPTIC
TALIA ŞI GREUTATEA PE GRUPE DE VÂRSTĂ ŞI SEX
(Media ± DS)

Sexul feminin

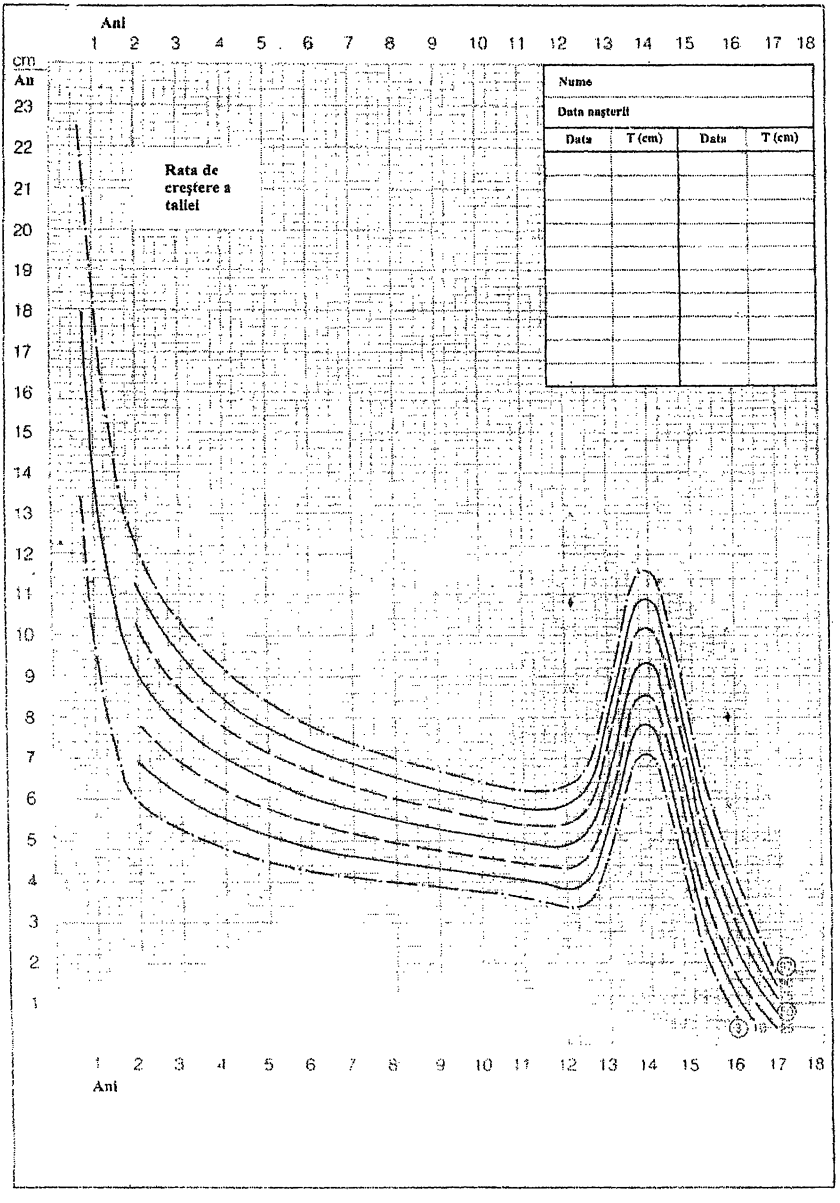
Vârsta (ani)	Talie (cm)	Greutate (kg)
3	95,29 ± 4,41	14,63 ± 1,67
4	100,90 ± 4,43	16,30 ± 1,93
5	108,40 ± 5,37	18,59 ± 2,76
6	114,54 ± 5,63	20,81 ± 2,91
7	119,16 ± 5,93	22,73 ± 3,75
8	126,70 ± 5,80	25,82 ± 4,30
9	131,61 ± 6,10	28,75 ± 5,03
10	136,36 ± 6,95	32,01 ± 6,66
11	142,51 ± 6,93	35,84 ± 6,78
12	149,32 ± 7,54	41,59 ± 7,91
13	154,05 ± 6,45	46,09 ± 7,95
14	157,38 ± 6,02	50,76 ± 7,92
15	158,41 ± 5,29	52,52 ± 7,80
16	159,10 ± 5,88	54,05 ± 7,89
17	160,05 ± 6,01	56,48 ±7,79
18	159,58 ± 5,27	55,54 ± 6,57

Sexul masculin

Vârstă (ani)	Talie (cm)	Greutate (kg)
3	96,46 ± 4,01	15,06 ± 1,68
4	101,56 ± 4,70	16,43 ± 2,01
5	108,87 ± 5,13	18,66 ± 2,53
6	115,47 ± 5,63	21,10 ± 3,04
7	119,87 ± 5,18	22,60 ± 2,84
8	126,43 ± 5,32	25,86 ± 4,02
9	132,35 ± 5,68	29,02 ± 4,93
10	136,44 ± 5,92	32,26 ± 6,40
11	141,25 ± 6,27	35,00 ± 5,85
12	147,66 ± 8,01	39,74 ± 8,41
13	152,58 ± 8,17	43,21 ± 7,86
14	160,25 ± 9,42	49,78 ± 9,14
15	165,12 ± 8,01	54,58 ± 9,41
16	171,03 ± 6,94	61,15 ± 9,07
17	172,16 ± 6,68	63,61 ± 8,80
18	173,19 ± 6,17	65,07 ± 8,22

ANEXA 5.

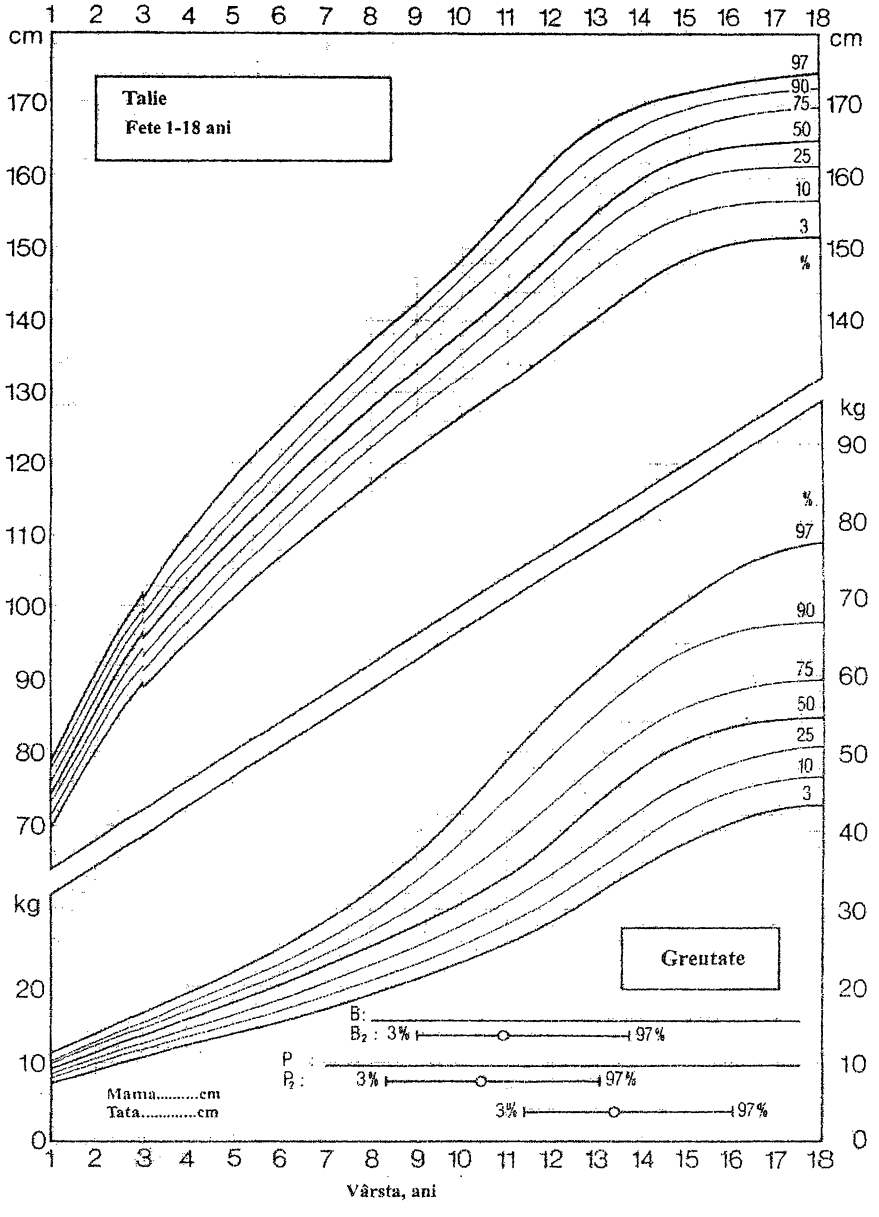
Nomograma ratei (vitezei) de creştere



ANEXA 6.

Nomograma creşterii şi dezvoltării la fete (talie, greutate, sexualizare)

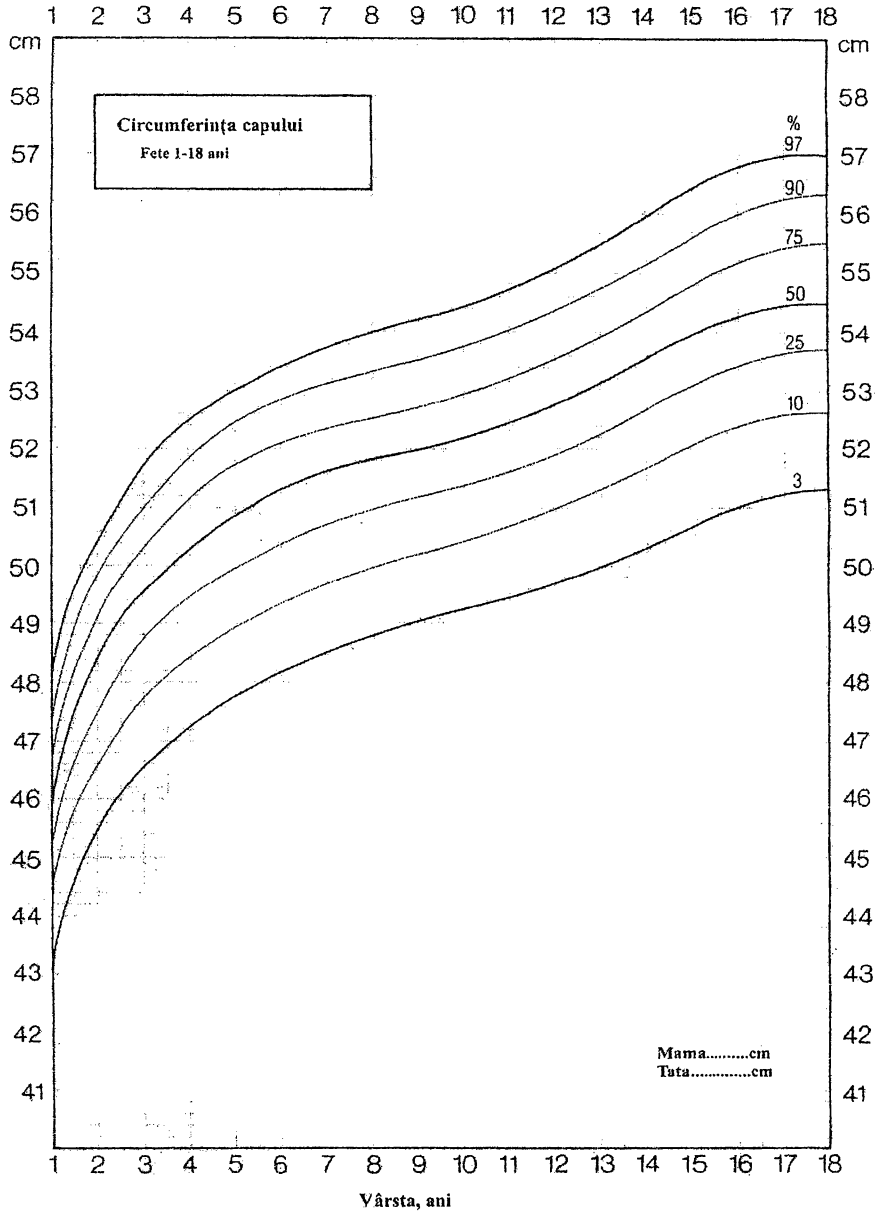
Nume: ..... Data naşterii: .....



ANEXA 7.

Nomograma dezvoltării circumferinței capului la fete

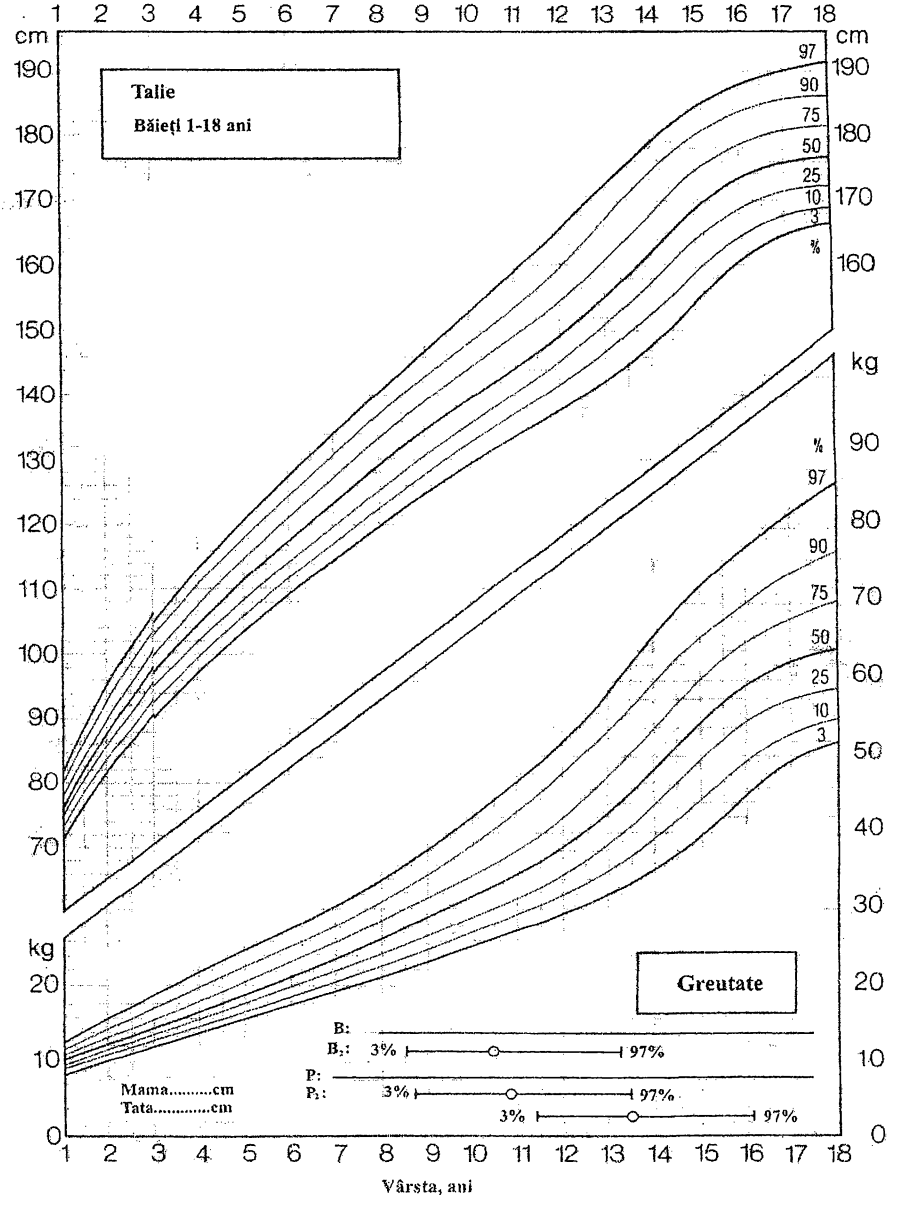
Nume: ..... Data naşterii: .....



ANEXA 8.

Nomograma creşterii şi dezvoltării la băieţi (talie, greutate, sexualizare)

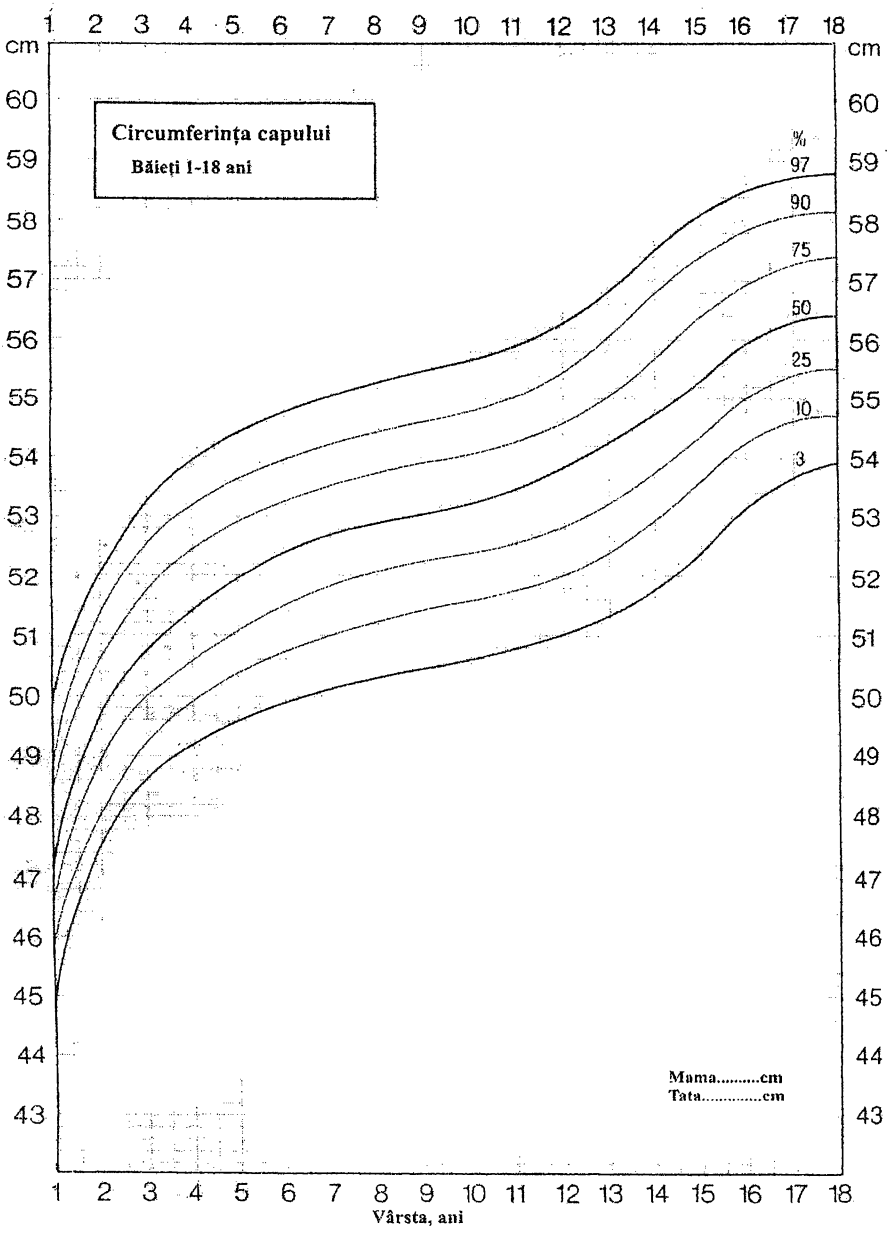
Nume: ..... Data naşterii: .....



ANEXA 9.

Nomograma dezvoltării circumferinţei capului la băieţi

Nume: ..... Data naşterii: .....



ANEXA 10.

Conținutul în principii nutritive al alimentelor uzuale

ALIMENT (100 g)	Glucide (g%)	Proteine (g%)	Lipide (g%)
1	2	3	4
I. LEGUME			
Andive	3	2	-
Anghinare	8	2	-
Ardei gras	5	1	-
Cartofi noi	17	1	-
Cartofi maturi	20	1	-
Cartofi copți	20	1	-
Cartofi fierți	22	1	-
Cartofi prăjiți	44	2	-
Castraveți	3	1	-
Ceapă verde	8	1	-
Ceapă uscată	10	2	-
Ciuperci	3	1	1
Conopidă	4	3	-
Conopidă fiartă	2	2	-
Conopidă conservată (sterilizată) în apă	2	1	-
Dovlecei	3	-	-
Dovlecei în apă (sterilizați)	3	2	1
Fasole verde păstăi crudă	5	2	-
Fasole verde conservată	2	1	-
Fasole boabe	47	23	2
Gogoșari	7	2	-
Gulii crude	6	2	-
Hrean	20	2	-
Linte uscată	50	25	2
Lobodă	1	3	-
Mazăre verde boabe	14	8	-
Mazăre verde conservată	8	2	-
Mazăre uscată boabe	53	22	2
Măcriș	2	-	-
Mărar (frunze)	6	2	-
Morcovi cruzi	9	2	-
Păstârnac	15	1	-

Pătrunjel (frunze)	7	4	1
Pătrunjel rădăcină	10	1	1
Praz crud	10	2	-
Ridichi de lună	4	1	-
Ridichi de iarnă	5	1	-
Roşii proaspete	4	1	-
Roşii bulion	12	4	-
Roşii pastă	18	5	-
Suc de roşii	5	1	-
Salată verde	3	1	-
Sfeclă roşie	9	1	-
Spanac crud	2	4	-
Sparanghel	3	2	-
Ştevie	-	5	-
Ţelină (rădăcină)	6	1	-
Urzici	7	8	-
Usturoi	26	7	-
Varză albă crudă, varză creaţă	5	-	-
Varză roşie crudă	6	2	-
Varză de Bruxelles	7	4	1
Vinete crude	5	1	-

II. FRUCTE PROASPETE

Afine	15	1	-
Agrişe	9	1	-
Ananas	12	-	-
Arahide, alune	19	9	34
Banane fără coajă	18	1	-
Caise fără sâmbure	15	1	-
Căpşuni	8	1	1
Cireşe de mai	10	1	-
Cireşe de iunie	15	1	-
Coacăze roşii	10	2	1
Coacăze negre	13	1	1
Coarne	17	1	-
Corcoduşe	10	1	-
Dude	14	1	1
Fragi de pădure	10	1	1
Floarea soarelui – seminţe	15	15	32
Grapefruit	4	-	-
Gutui	14	1	1
Kiwi	5	-	-

Lămâi cu coajă	6	1	1
Mac	19	19	40
Mandarine fără coajă	10	1	-
Măceşe (partea cărnoasă)	22	5	1
Măsline cu sâmbure	7	2	35
Mere creţeşti	10	-	-
Mere ionatane	15	-	-
Mure	15	-	-
Nectarine	14	1	-
Nuci verzi fără coajă (sâmburi)	10	13	48
Pepene galben cu coajă	5	-	-
Pepene galben fără coajă	10	-	-
Pepene verde cu coajă	4	-	-
Pepene verde fără coajă	6	1	-
Pere	15	1	-
Piersici	15	1	-
Portocale fără coajă	10	-	-
Prune cu sâmburi	14	-	-
Prune fără sâmburi	20	-	-
Renglote	15	-	-
Smochine proaspete	16	-	-
Struguri	20	-	-
Vişine	15	1	1
Zmeură	16	1	1

III. FRUCTE USCATE

Caise uscate fără sâmburi	68	5	-
Curmale uscate cu sâmburi	74	2	1
Curmale uscate fără sâmburi	83	2	-
Cafea prăjită	4	14	14
Castane	70	11	7
Măceşe uscate cu seminţe	62	2	1
Mere uscate (poame)	70	1	-
Nuci uscate (sâmburi)	10	13	48
Pere uscate	72	2	1
Piersici uscate fără sâmburi	69	3	1
Prune uscate cu sâmburi	71	3	1
Smochine uscate	58	4	1
Stafide uscate	71	2	-

IV. SUCURI ŞI NECTARURI DE FRUCTE

Afine – suc	15	1	-
Grapefruit – suc	6	-	-
Gutui – suc	14	-	-
Lămâi – suc	8	-	-
Mere – suc	17	1	-
Mure – suc	14	-	-
Pere – suc	12	-	-
Portocale – suc	13	-	-
Prune – suc	14	-	-
Struguri – suc	20	1	-
Zmeură – suc	13	1	-
Nectar de caise sau piersici	17	1	-
Nectar de gutui	10	-	-
Nectar de vişine	15	1	-

V. PÂINE ŞI DERIVATE DIN CEREALE

Biscuiţi	74	10	10
Făină albă de grâu	75	10	1
Făină de porumb (mălai)	72	10	1
Fidea crudă	80	10	-
Fidea fiartă	20	2	-
Gris crud	75	10	1
Gris fiert	20	4	-
Macaroane crude	75	10	-
Macaroane fierte	20	3	-
Mămăligă	15	2	-
Orez decorticat, crud	75	8	-
Orez fiert	20	3	-
Paste făinoase cu ouă	80	10	2
Pâine albă	54	10	2
Pâine intermediară	52	8	1
Pâine neagră	49	8	1
Pâine Graham	51	9	1
Porumb crud fiert	20	3	-
Spaghete, tăiţei cruzi	75	10	-
Spaghete, tăiţei fierţi	20	3	-

VI. LAPTE ŞI DERIVATE

Brânză dulce de vaci din lapte degresat	4	17	11
Brânză dulce de vaci din lapte integral	4	17	9
Brânză telemea de oaie	1	17	20
Brânză telemea de vacă	1	17	17
Brânză topită "Bucegi"	1	17	36
Brânză de burduf	1	28	28
Brânză topită pentru copii	1	14	28
Caş dulce	6	15	14
Caşcaval	1	20-25	20-30
Frişcă	-	-	40
Iaurt	4	3	2
Lapte de vacă integral	5	4	4
Lapte de vacă degresat	4	3	2
Lapte de bivoliţă	5	6	7
Lapte integral bătut, de vacă	4	4	4
Lapte praf (din lapte normal)	40	27	20
Smântână	3	3	20
Unt de masă	2	8	80
Urdă	6	18	4

VII. CARNE ŞI PREPARATE DIN CARNE

Carne de curcă	-	21	15
Carne de găină	-	20	5
Carne de gâscă	-	18	20
Carne de miel	-	18	20
Carne de porc slabă	-	20	6
Carne de porc grasă	-	15	35
Carne de raţă	-	20	6
Carne de vită	-	20	3
Cârnaţi	-	14	34
Creier	1	22	13
Crenvurşti, parizer	-	10	27
Ficat	4	20	6
Muşchi ţigănesc	-	26	26
Pateu de ficat	1	15	23
Salamuri obişnuite	-	17-20	16-26
Salam de Sibiu	-	26	43
Şuncă presată	-	18	27

Tobă	-	23	22
Conserve din carne de porc în suc propriu	-	14	29
Conserve din carne de vită în suc propriu	-	20	8
Slănină afumată	-	10	74

VIII. PEŞTE

Babuşcă	-	17	5
Calcan	-	17	2
Crap	-	19	3
Heringi	-	18	19
Icre de crap	-	25	3
Icre de ştiucă	-	27	2
Icre negre (caviar)	-	26	15
Morun	-	18	5
Nisetru	-	19	17
Păstrăv	-	19	2
Scrumbii	-	14	26
Somn	-	21	27
Şalău, ştiucă	-	19	-

IX. OUĂ

Un ou de găină (50g)	-	6	5
Gălbenuş de ou de găină (18g)	-	4	6
Albuş de ou de găină (27g)	-	3	-
Praf de ou (100g)	2	45	40
Un ou de rață (60g)	-	7	8

X. GRĂSIMI

Margarină	-	-	80
Smântână	3	3	20
Ulei de floarea soarelui, soia, măsline	-	-	100
Unt	3	8	80
Untură de porc	-	-	100
Untură de gâscă, seu	-	1	99

XI. ZAHĂR ŞI DULCIURI

Amidon	83	-	-
Bomboane cu ciocolată	56	7	34
Bomboane fondante	79	3	9
Cacao pulbere	40	23	20
Ciocolată amară ("menaj")	61	7	28
Ciocolată cu lapte	50	7	30
Caramele cu lapte	96	-	-
Caramele cu fructe	92	-	-
Dropsuri, drajeuri	99	-	-
Dulceață de nuci verzi	76	-	-
Dulceață de trandafir	80	-	-
Gem de caise, prune	73	1	-
Gem de vişine	70	1	-
Gem de piersici, zmeură, gutui	75	1	-
Gem de căpşuni	74	-	-
Glucoză	100	-	-
Halva de floarea soarelui	43	19	32
Jeleu de afine	76	1	-
Jeleu de mure	65	1	-
Marmeladă amestec	73	1	-
Magiun de prune	55	2	-
Marțipan	47	9	29
Nuga	53	9	35
Praline	73	3	15
Rahat	55	1	-
Zahăr	100	-	-
Gelatină uscată	-	86	-

ANEXA 11.

Echivalenţe glucidice

Tabelele redau cantităţile din diferite alimente ce conţin o unitate glucidică (1 UG = 10-12 g glucide).

Unităţi de măsură:

- 1 lingură = 15 g
- 1 linguriţă = 5 g
- 1 cană (cafea) = 125 g/ml

Pâine şi preparate

Porţiile conţin 10-12 g glucide şi au aproximativ câte 60-140 Kcal.

Tip aliment	Cantitate (g/10 g glucide)	Unitate neconvenţională
Pâine graham	30	Felie subţire
Pâine secară	30	½ felie mijlocie
Pâine integrală	30	½ felie
Pâine albă	25	½ felie
Covrig	25	
Croissant	35	

Cereale

Porţiile conţin 10-12 g glucide şi aproximativ 60 Kcal.

Tip aliment	Cantitate (g/10 g glucide)	Unitate neconvenţională
Orz	15	O lingură (cu vârf)
Mei	15	O lingură (cu vârf)
Orez	15	O lingură (cu vârf)
Orez fiert	45	Două linguri (cu vârf)
Secară	20	Două linguri
Grâu	20	Două linguri
Griş de grâu	15	O lingură (cu vârf)
Ovăz (fulgi)	20	Două linguri (cu vârf)

Făină şi paste făinoase

Porţiile conţin 10-12 g glucide şi aproximativ 60-70 Kcal.

Tip aliment	Cantitate g/10 g glucide)	Unitate neconvenţională
Făină grâu	15	O lingură (cu vârf)
Făină mălai	15	O lingură (cu vârf)
Făină de orez	15	O lingură (cu vârf)

Făină de grâu integrală	20	Două linguri
Făină de soia *		O lingură
Tăiței cruzi	15	Se vor cântări
Tăiței fierți	60	Se vor cântări
Budincă praf	15	O lingură (cu vârf)
Corn flakes	15	3 linguri
Sărățele	15	20 buc.
Covrigi cu sare	15	8 buc. mici
Foi plăcintă (necoapte)	35	Se vor cântări
Aluat drojdie (aluat pizza crud)	30	Se va cântări
Biscuiți	15	3 buc. Mari/6 buc.mici

Legumele

Legumele conțin cantități diferite de glucide.

Tip aliment	Cantitate (g/10 g glucide)	Unitate neconvențională
Cartof		
-fără coajă (cruzi, fierți)	80 15	O mărime mijlocie Trei linguri
-fulgi	100	Două linguri cu vârf
-piure	35	1/2 cană
-prăjiți	30	15 buc. Mari
-chips		
Fasole		
-crudă	25	Două linguri
-fiartă	60	Trei linguri
Mazăre		
-crudă	20	O lingură jumătate
-fiartă	40	Trei linguri
Linte		
-crudă	25	Două linguri
-fiartă	75	Trei linguri
Fasole verde	170	9 linguri
Boabe porumb crud	20	două linguri
Vinete, conopidă, țelină, brocoli, ciuperci, varză China, varză, salată, castraveți, gulii, dovlecei, morcovi, ardei, ridichi, varză roșie, sparanghel,		

* legume sărace în glucide, porțiile până la 200 g conțin, în medie, 40 de calorii.

Fructele

Tip aliment	Cantitate (g/10 g glucide)	Unitate neconvenţională
Proaspete:		
-ananas	20	Felie mare
-măr	110	Mărime mică
-portocale	130	Mărime mijlocie
-caise	120	Două buc. mijlocii
-banană	60	½ buc. mijlocie
-pară	100	½ buc. Mijlocie
-afine	170	8 linguri
-mure	170	9 linguri
-căpşuni	200	15 buc.mărime medie
-smochine	100	2 mici
-zmeură	170	10 linguri
-coacăze		
- roşii	170	8 linguri
- negre	130	6 linguri
- albe	130	6 linguri
-pepene dulce	120	1/16 din unul mare
-cireşe		
- dulci	100	10 buc.
- acrişoare	120	12 buc.
-kiwi	140	1 buc. Mijlocie
-mandarine	160	2 buc.mijlocii
-nectarine	100	1 buc.mică
-mango	130	½ buc.mică
-piersici	130	1 buc.mică
-prune	120	4 buc. Mici
-gutui	150	1 buc.mijlocie
-pepene roşu	250	1/8 din mărime mijlocie
-struguri	200	10 boabe mijlocii
-lămâi	200	2 buc.
-papaya *		
Deshidratate		
-mere	20	
-caise	20	
-banane	15	
-curmale	25	Trei buc.
-smochine	20	Una mijlocie
-prune	25	4 mici
-stafide	20	o lingură cu vârf

Sucuri naturale de fructe -mere -grepfruit -portocale	 120 ml 120 ml 120 ml	
Alte fructe ** -alune -nuci de cocos -semințe de dovleac -semințe floarea soarelui -mac -fistic		 5 linguri 3 linguri 3 linguri 4 linguri 4 linguri

* conținut minim de glucide

** conținut minim de glucide pentru o cantitate până la 50 g. Sunt bogate în calorii, prin conținutul în lipide.

Lapte și produse lactate

Porțiile conțin 10-12 g glucide și au între 90-170 calorii.

Tip aliment	Cantitate (ml/10 g glucide)	Unitate neconvențională
Lapte, kefir, iaurt 0,3% grăsime (90 calorii)	250	O cană
Iaurt 1,5% grăsime (120 calorii)	250	
Lapte 3,5% grăsime, iaurt 170 calorii	250	
Lapte praf degresat	20 g	2 linguri
Lapte praf integral	30 g	3 linguri

Produse de la "Fast Food", oferite de McDonalds

Tip aliment	Cantitatea (g)	Glucide	Lipide	Proteine	Calorii
Ham burger	100	29	10	13	260
Chees burger	120	28	15	17	320
Big-Mac	210	37	33	26	550
Fish-Mac	145	36	26	16	450

Produsele oferite de McDonalds au următorul conţinut caloric mediu (Kcal):

- Suc de portocale (extra large) 163
- Plăcintă cu mere 205
- Coca cola (mare) 220
- Hamburger 289
- Cartofi prăjiţi (medii) 303
- Cheeseburger 334
- Shake de vanilie (mare) 421
- Shake de ciocolată (mare) 435
- McChicken 454
- BigMac 533

Un meniu complet de tip McDonalds conţine aproximativ 1500 Kcal.

ANEXA 11

ECHIVALENTE GLUCIDICE

10-12 g glucide sunt conţinute în:

LEGUME

75 g	50 g	20 g	20 g	20 g	100 g
1 Cartof curăţat de mărimea unui ou	**Cartofi copţi**	**1 Lingură fasole albă uscată**	**1 Lingură linte**	**1 Lingură mazăre uscată**	**7 Linguri mazăre verde**

200 g	200 g	140 g	200 g	200 g	100 g
Varză	**Ardei gras verde**	**Gogoşari**	**Sfeclă roşie decojită**	**Ţelina curăţată şi decojită**	**Morcov**

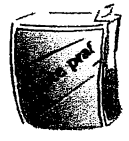
330 g	200 g	80 g	200 g	200 g	15 g
Castraveţi	**Vinete crude**	**Bulion**	**1-2 Cepe curăţate**	**Ridichi**	**1 Lingură cartofi fulgi**

CEREALE ŞI PREPARATE

1/2 bucată	1 felie	20 g	15 g	15 g	20 g
Chiflă	**Pâine intermediară neagră**	**Pâine albă şi graham**	**Pesmet**	**Fulgi de porumb**	**Fulgi de ovăz**

50 g	1 lingură	15 g	2 linguri	60 g	50 g
Paste făinoase fierte	**Făină**	**Orez crud**	**Orez fiert**	**Porumb**	**Gris fiert**

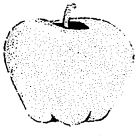
LAPTE ŞI DERIVATE

1/4 litri	1/4 litri	1/4 litri	25 g	1/3 litri	165 g
					
Iaurt	**Lapte integral**	**Lapte degresat**	**Lapte praf**	**Smântână**	**Caş dulce, urdă**

FRUCTE ŞI NECTARURI

100 g	100 g	140 g	130 g	90 g	160 g
1 Măr mic	**1/2 Pară**	**1 Piersică mijlocie**	**1 Portocală mijlocie**	**3 Prune**	**Zmeură, căpşuni**

150 g	150 g	80 g	120 g	90 g	65 g
1/2 Grapefruit mare	**2 Mandarine mici**	**1/2 Banană decojită**	**Coacăze**	**10 Cireşe**	**Afine**

65 g	100 g	165 g	50 g	25 g	90 g
					
Gutui	**Pepene galben fără coajă**	**Pepene verde fără coajă**	**Struguri proaspeţi**	**Castane decojite**	**Nuci**

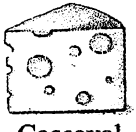
85 g	130 ml	100 ml	110 ml	200 ml	90 ml
Arahide	**Suc de grapefruit**	**Suc de mere**	**Suc de portocale**	**Suc de morcov**	**Suc de afine**

ECHIVALENTE LIPIDICE

10-12 g lipide sunt conţinute în:

180 g	60 g	30 g	30 g	80 g	200 g
Găină	**Raţă**	**Şuncă**	**Carne grasă de porc**	**Vită**	**Viţel**

20 g	125 g	40 g	1/2 bucata	140 g	475 g
Salam	**Şniţel slab**	**Pateu**	**Polonez**	**Crap**	**Păstrăv**

35 g	30 g	12 g	10 g	1/4 litri
				
Caşcaval	**Frişcă**	**Margarină dietetică**	**Ulei vegetal**	**Lapte integral**

ANEXA 12.

Exemple de meniuri

MENIU PENTRU 3 ANI

NE=1000+3x100=1300calorii/zi, G=55%, 715 calorii din glucide, 178g glucide (17 UG), L=30%, 390 calorii din lipide, 43g lipide,P=15%, 195 calorii din proteine,48g proteine. Numărul de mese= 6.Distribuția GLP pe mese: MD=20%, G1, G2,G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitate	G g/UG	P(g)	L(g)
MD	Pâine	50g	25	4	1
7	Lapte	200ml	8	6	4
	Margarină	5g	-	-	4
Total			*33/3,3*	*10*	*9,5*
G1	Pâine	20g	10	2	0,5
10	Ou fiert	50g	-	6	5
	Măr ionatan	50g	7,5	-	-
Total			*17,5/7,5*	*8*	*5,5*
P	Pâine	30g	15	3	0,6
13	Supă zarzavat cu:	150ml	-	-	-
	-orez fiert şi	20g	4	0,75	-
	-ulei	5ml	-	-	5
	Cartofi fierți	100g	22	1	-
	Carne de pui	30g	-	6	2
	Banană	100g	18	-	-
Total			*59/5,9*	*10*	*7,6*
G2	Pâine	20g	10	2	0,5
16	Brânză topită	20g	-	1	3
	Măr ionatan	50g	7,5	-	-
Total			*17,5/1,8*	*3*	*3,5*
C	Mămăligă	100g	20	2	-
19	Brânză telemea vacă	30g	-	6	6
	Portocală fără coajă	100g	10	-	-
Total			*30/3*	*8*	*6*
G3	Pâine	20g	10	2	0,5
21	Lapte	200ml	8	6	4
	Margarină	5g	-	-	4
Total			*18/1,8*	*8*	*8,5*
TOTAL			174/17	47	40

Meniu pentru 5 ani

NE=1000+5x100=1500calorii/zi; G=55%, 825 calorii din glucide, 206g glucide (20 UG); P=15%, 225 calorii din proteine, 56g proteine; L=30%, 450 calorii din lipide, 50g lipide; Numărul de mese=6; Distribuţia GPL pe mese: MD=20%, G1, G2, G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitate	G g/UG	P	L
MD	Pâine	70g	35	7	1,4
7	Brânză de vaci	50g	2	8,5	0,5
	Roşii (ardei)	100g	5	1	-
	Ceai (1-2 tb. zaharină)	200 ml	-	-	-
	Margarină	10g	-	-	8
Total			*40/4*	*16,5*	*10*
G1	Pâine	30g	15	3	0,6
10	Cremvurşti	30g	-	3	8,1
	Măr ionatan	50g	7,5	-	-
Total			*22,5/2*	*6*	*8,7*
P	Pâine	50g	25	5	0,5
13	Supă de zarzavat cu:	150ml	-	-	-
	-cartofi fierţi	50g	11	0,5	-
	Spanac	50g	1	2	-
	Ou (ochiuri)	50g	-	6	5
	Ulei	5ml	-	-	5
	Banană fără coajă	100g	18	1	-
Total			*55/5*	*14,5*	*10,5*
G2	Pâine	35g	17	3	0,25
16	Brânză dulce	20g	-	3	2
	Măr	100g	10	-	-
Total			*27/2*	*6*	*2,25*
C	Pâine	30g	15	3	0,6
19	Orez fiert	100g	20	3	-
	Carne de pasăre	30g	-	6	1,5
	Salată de castraveţi	100g	3	1	-
	Ulei	5 ml	-	-	5
Total			*38/4*	*13*	*7,1*
G21	Pâine	20g	10	2	0,5
	Lapte cu :	200ml	8	6	4
	-cacao	5g	2	1,1	1
	Margarină	5g	-	-	4
Total			*20/2*	*9,1*	*9,5*
TOTAL			202/20	63	47

Meniu pentru 7 ani

NE=1000+7x100=1700 calorii/zi; G=55%, 935 calorii din glucide, 233g glucide (23 UG); P=15%, 255 calorii din proteine; 63g proteine;L=30%, 510 calorii din lipide, 56g lipide; Numărul de mese: 6; Distribuţia GPL pe mese: MD=20%, G1, G2, G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitate	G g/UG	P	L
MD	Pâine	50g	25	5	0,5
7	Lapte de vacă	200ml	8	7	5
	Margarină	10g	-	-	8
	Măr	100g	10	-	-
Total			*43/4*	*12*	*13,5*
G1	Pâine	40g	20	4	0,4
10	Caşcaval	30g	-	8	8
	Portocală	50g	5	-	-
Total			*25/2*	*12*	*8,4*
P	Pâine	60g	30	6	0,6
13	Supă de zarzavat cu:	200ml	-	-	-
	-găluste de griş	50g	10	2	-
	Cartofi fierţi	50g	11	0,5	-
	Mazăre din conservă	100g	8	2	-
	Carne de porc (grătar)	30g	-	6	2
	Căpşuni	100g	8	1	1
	Ulei	5 ml	-	-	5
Total			*68/6*	*17*	*8,6*
G2	Lapte	250ml	10	7,5	5
16	Orez crud	20g	15	1,6	-
Total			*25/2*	*9*	*5*
C	Macaroane fierte	150g	30	4	-
19	Brânză telemea de vacă	30g	-	6	6
	Măr ionatan	100g	15	-	-
Total			*45/4*	*10*	*6*
G3	Pâine	30g	15	3	0,6
21	Lapte	200ml	8	6	4
	Margarină	5 g	-	-	4
Total			*23/*	*9*	*8,6*
TOTAL			229/22	69	50

Meniu pentru 9 ani

NE=1000+9x100=1900 calorii/zi; G=55%, 1045 calorii din glucide, 261g glucide (26 UG); P=15%, 285 calorii din proteine, 71g proteine; L=30%, 570 calorii din lipide, 63g lipide; Numărul de mese=6; Distribuţia GPL pe mese: MD=20%, G1, G2, G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitate	G g/UG	P	L
MD	Pâine	50g	25	4	0,8
7	Iaurt	200ml	8	6	4
	Nuga	1 bucată	20	-	-
Total			*53/5*	*10*	*4,8*
G1	Pâine	30g	15	3	0,6
10	Brânză topită	20g	-	3	6
	Măr	100g	10	-	-
Total			*25/2*	*6*	*6,6*
P	Pâine	40g	20	4	0,4
13	Ciorbă de zarzavat	200ml	-	-	-
	Fidea fiartă	50g	10	-	-
	Cartofi prăjiţi	75g	33	2	-
	Ulei	10ml	-	-	10
	Carne de pasăre	100g	-	20	4
	Suc de portocală (proaspăt)	100ml	13		
Total			*76/ 7*	*26*	*14*
G2	Pâine	40g	20	4	0,4
16	Vinete crude	100g	5	1	-
	Ulei	10ml	-	-	10
	Roşii	100g	4	-	-
Total			*29/2,9*	*6*	*10*
C	Pâine	60g	30	6	0,6
19	Fasole verde conservă	150g	3	1,5	-
	Ficat prăjit	50g	2	10	3
	Ulei	10ml	-	-	10
	Măr ionatan	100g	15	-	-
Total			*50/5*	*17,1*	*13,6*
G3	Pâine	40g	20	4	0,4
21	Lapte	200ml	8	6	4
	Margarină	10g			8
Total			*28/2*	*10*	*12,4*
TOTAL			261/ 26	75	60

Meniu pentru 11 ani

NE=1000+11x100=2100 calorii/zi, G=55%, 1155 calorii din glucide, 288g glucide (28 U.G.); P=15%, 315 calorii din proteine, 78,75g proteine, L=30%, 630caloriidin lipide, 70g lipide; Numărul de mese 6.Distribuţia GPL pe mese: MD=20%, G1, G2, G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitatea	G g/UG	P(g)	L(g)
MD	Pâine	60g	30	6	0,6
7	Lapte de vacă	250ml	10	7,5	5
	Crenvuşti	50g	-	5	13
	Gem de caise	20g	15	-	-
Total			*55/5,5*	*18*	*18*
G1	Pâine	40g	20	4	0,4
10	Margarină	5g	-	-	4
	Pateu de ficat	30g	-	5	7
	Măr	100g	10	-	-
Total			*30/3*	*9*	*11*
P	Pâine	60g	30	6	0,6
13	Ciorbă cu:	200ml	-	1	-
	-fasole boabe	20g	10	-	-
	Cartofi înăbuşiţi	150g	30	-	-
	Cârnaţi	40g	-	5	13
	Ulei	5ml	-	-	5
	Salată de roşii/ardei	100g	5	1	-
	Pepene verde	200g	12	-	-
Total			*87/8,7*	*13*	*18,6*
G2	Pâine	40g	20	4	0,4
16.30	Ou fiert	50g	-	6	5
	Iaurt	200ml	8	6	4
Total			28/2,8	*14*	*9*
C	Macaroane fierte	200g	40	6	-
19.30	Brânză dulce	50g	2	7	4
	Smântână	25g	0,5	0,5	5
	Măr	100g	10	-	-
Total			*53/5,3*	*13,5*	*9*
G3	Pâine	40g	20	4	0,4
21.30	Lapte	200ml	8	6	4
Total			*28/2,8*	*10*	*4,4*
TOTAL			281/28	77	70

Meniu pentru 13 ani

NE=1000+13x100=2300calorii/zi; G=55%, 1265 calorii din glucide, 316g glucide (31 UG); P=15%, 345 calorii din proteine, 86g proteine; L=30%, 690 calorii din lipide, 76g lipide; Numărul de mese=6; Distribuţia GPL pe mese: MD=20%, G1, G2, G3=10%, P=30%, C=20%

Orarul meselor	Meniul	Cantitate	G g/UG	P	L
MD	Pâine	100 g	50	10	1,6
7	Lapte cu:	200 ml	8	6	4
	-cacao	5 g	2	-	-
	Margarină	10 g	-	-	8
Total			*60/6*	*16*	*13*
G1	Pâine	40 g	20	4	0,4
10	Caşcaval	30 g	-	6	6
	Măr ionatan	100 g	15	-	-
Total			35	10	6
P	Pâine	60 g	30	7	1
13	Supă de zarzavat cu:	200 ml			
	-fidea fiartă	100 g	20	-	-
	Orez fiert	100 g	20	3	-
	Mazăre fiartă (conservă)	100 g	8	2	-
	Carne de vită	100 g	-	20	2
	Ulei	10 ml	-	-	10
	Pepene verde	200 g	12	-	-
Total			90/9	32	13
G2	Pâine	40 g	20	4	1
16	Pastă de peşte	30 g	-	6	7
	Margarină	10 g	-	-	8
	Suc de portocale	100 ml	13	-	-
Total			33/3	10	16
C	Mămăligă	250 g	37	4	-
19	Telemea de vaci	50 g	1	8	8
	Margarină	10 g	-	-	8
	Măr ionatan	100 g	15	-	-
Total			53/5	12	16
G3	Pâine	50 g	25	5	-
21	Iaurt	200 g	8	6	4
Total			33/3	11	4
TOTAL			304	90	75

ANEXA 13.

Scrisoare metodologică adresată cadrelor didactice care au ca elev un copil cu diabet zaharat tip 1

Copilul cu diabet este un copil ca şi ceilalţi, dar la care există o insuficientă secreţie de insulină şi la care în absenţa unui tratament insulinic substitutiv corect apare: sete, poliurie (urinează mult), scădere ponderală şi oboseală. Aceste simptome sunt urmarea unei creşteri a glicemiei cu prezenţa în urină a glucozei, uneori şi a corpilor cetonici.

Tratamentul diabetului la copil constă dintr-o alimentaţie corespunzătoare, fracţionată în 6 mese, al căror orar trebuie respectat cu stricteţe şi un tratament insulinic, în 2-4 injecţii zilnice efectuate la ore fixe. Un astfel de tratament necesită o colaborare permanentă între copil, familie, medic, cabinetul medical şcolar.

Cadrele didactice trebuie să fie informate de particularităţile şi incidentele bolii şi ale tratamentului insulinic.

Un copil cu diabet corect tratat:

- *poate şi trebuie să beneficieze de o şcolarizare normală*; el nu trebuie să fie tratat cu indulgenţă şi nici menajat din punct de vedere intelectual. Neapărat trebuie evitată instituirea unui statut special, al copilului cu diabet, în clasă;
- *poate şi trebuie să practice activităţile fizice din cadrul orelor de profil* (cu rezerva ca profesorul de sport să fie informat de prezenţa diabetului la elevul său);
- *poate şi trebuie să facă vaccinările prevăzute de Ministerul Sănătăţii*:

Uneori pot apare însă manifestări anormale în timpul programului şcolar.

Aceste tulburări pot fi determinate de boala insuficient tratată sau de un exces relativ de insulină injectată dimineaţa, de nerespectarea regimului ((de cele mai multe ori, omiterea gustării, în avantajul jocului din recreaţie);

Insuficient tratat, diabetul provoacă sete importantă şi poliurie. În această situaţie nu trebuie să ne opunem necesităţilor naturale, fiziologice ale acestor copii făcând concesii în favoarea lor de la disciplina şcolară.

Excesul relativ de insulină poate antrena o scădere tranzitorie a glicemiei sub valorile normale dând manifestări variabile:

- foame imperioasă;
- senzaţie de rău, somnolenţă, paloare, dureri de cap, vertij;
- o neobişnuită neatenţie, scris tremurat, vorbire încetinită;
- slăbiciune musculară apărută rapid (elev oprindu-se din joaca sa , simte nevoia de a se aşeza);
- mers nesigur.

Tulburările de comportament pot acompania simptomele descrise: indiferenţa, agitaţie anormală, criză de furie, de râs. Pierderea conştienţei este posibilă în caz extrem.

Orice stare de rău la aceşti copii trebuie suspectată ca fiind o hipoglicemie.

În această situaţie, important este să i se dea copilului zahăr, sub orice formă

(zahăr cubic, sirop, băuturi zaharate). Aceasta duce la dispariția imediată a senzației de foame sau de rău. Uneori copilul refuză aceste măsuri sau chiar are un comportament agresiv , dar aceste situații trebuie depășite cu bunătate și siguranță. Zahărul trebuie introdus în gură sau între obraji și arcadele dentare, în cazul în care există contractura maxilarelor.

Dacă simptomatologia nu cedează în decurs de câteva minute, trebuie anunțați părinții, cabinetul medical școlar sau copilul este trimis într-un serviciu de urgență.

Incidentul hipoglicemic se poate produce și în afara școlii (în drum spre școală), de aceea, copiii cu diabet zaharat tip 1 vor avea întotdeauna asupra lor "tichetul de identitate" ca și copil cu diabet, pe care este menționat ceea ce trebuie făcut în caz de stare de rău, numele și prenumele, adresa, spitalul la care este în evidență.

Observațiile și constatările profesorului, experiența părinților și cunoștințele în domeniu ale medicului curant sunt factori importanți în obținerea unei terapii reușite. De aceea este important să existe o strânsă colaborare între profesor, părinți și medicul curant. În cazul unei urgențe, profesorilor și profesoarelor ar trebui să le fie familiare numerele de telefon ale părinților, a medicului curant și a celui mai apropiat spital.

În concluzie, este necesar să permitem tinerilor cu diabet să bea apă, să meargă la toaletă, să mănânce ori de câte ori aceștia simt nevoia (chiar în timpul orelor).

ANEXA 14.

Scrisoare metodologică adresată medicului şcolar

STIMATE COLEGĂ / COLEG,

Diabetul zaharat al copilului face parte din patologia pediatrică.

Este o boală cu evoluţie cronică, în al cărei tratament un rol important revine procesului de supraveghere (urmărire) al copilului, din punct de vedere al dezvoltării staturoponderale, neuropsihice, depistarea precoce a factorilor implicaţi în producerea decompensărilor metabolice.

Pornind de la considerentul că medicul şcolar reprezintă o verigă importantă în procesul de supraveghere a acestor copii, vă solicităm colaborarea, prin prisma unor "necesităţi" realizabile:

1. monitorizarea dezvoltării staturoponderale (G, T) şi pubertare a copilului cu DZ tip 1;
2. includerea copilului cu DZ tip 1 în schema de imunoprofilaxie (vaccinare) aprobată de Ministerul Sănătăţii (excepţie doar stările de cetoză);
3. includerea în trusa de urgenţă a cabinetului medical a următoarelor:
   - Glucoză 33%,
   - Glucagon,
   - Teste (bandelete) pentru determinarea glicemiei şi glicocetonuriei;
4. intervenţia terapeutică eficientă a personalului medical în situaţia unor decompensări metabolice (în special hipoglicemie-forme moderate şi severe);
5. accesul copilului la cabinetul şcolar, pentru efectuarea tratamentului, chiar şi în timpul desfăşurării orei şcolare;
6. colaborarea cadru didactic-medic şcolar care să permită copilului cu diabet efectuarea tratamentului şi administrarea alimentaţiei la orele impuse de tratament; informarea cadrelor didactice în legătură cu principalele simptome ale hipoglicemiei moderate sau severe şi cu atitudinea de urmat: administrarea de soluţii dulci (zahăr, sirop) în condiţiile unei manifestări moderate de hipoglicemie. Administrarea de glucoză i.v. în cazuri extreme, ca măsură urgentă la nivelul cabinetului şcolar, urmată de trimiterea pacientului în serviciul pediatrie.

Cu deosebită consideraţie

ANEXA 15.

Scrisoare metodologică adresată medicului de familie

STIMATE COLEGĂ / COLEG,

Diabetul zaharat tip 1 reprezintă o afecțiune rară în patologia pediatrică. Deosebit de important este stabilirea diagnosticului precoce, înainte de instalarea cetoacidozei. Această necesitate a stabilirii cât mai rapide a diagnosticului este impusă de realitatea clinică. Modalitatea cea mai frecventă de diagnosticare a DZ tip 1 la copil este în momentul instalării decompensării majore la care se ajunge, regretabil, pentru că se trece uşor pe lângă simptomele de debut (poliurie, polidipsie, scădere ponderală, dureri abdominale).

Existența unui număr mic de copii cu DZ tip 1 nu exclude posibilitatea confruntării şi a medicului de familie cu un caz de DZ tip 1, la debut.

Pornind de la necesitatea diagnosticării precoce a DZ tip 1 la copil, precocitate care poate influența mult evoluția ulterioară a bolii, dorim să supunem atenției dumneavoastră, solicitându-vă colaborarea, următoarele aspecte de ordin clinic precum şi unele legate de atitudinea concretă impusă de stabilirea unui diagnostic prezumtiv la nivel de dispensar.

Modalități de debut a DZ tip 1 la copii:

1. Debut acut prin comă acidotică

este modalitatea cea mai frecventă de diagnostic a DZ tip 1 la copil, de fapt un diagnostic tardiv, în faza de complicații;

2. Debut intermediar, prin semne nepatognomonice, dar sugestive prin sumarea lor:

- poliurie, nicturie, enurezis nocturn,
- polidipsie,
- scădere ponderală, astenie fizică,
- dureri abdominale.

3. Debut lent, descoperire întâmplătoare, în condițiile persistenței sau repetabilității unor infecții urinare, cutanate, genitale.

Primul gest util în fața unor astfel de tablouri clinice este simplu, cu rezultat rapid: determinarea glicemiei şi glicozuriei.

Un diagnostic corect, la timp stabilit, înlătură trimiterea copilului în diverse servicii, pentru precizarea diagnosticului (Chirurgie, NPI) sau altfel spus, reduce mult din timpul necesar copilului pentru a ajunge la serviciul de Pediatrie, în afara unor complicații majore (coma cetoacidotică).

Un diagnostic clinic şi biologic stabilit rapid şi corect impune o singură direcție: Serviciul de Pediatrie şi începerea insulinoterapiei.

Cu deosebită considerație

ANEXA 16.

SFATURI PRACTICE PENTRU SITUAȚII SPECIALE ȘI MAI PUȚIN SPECIALE

Insulina - *Ce trebuie să știe pacientul cu DZ și familia acestuia despre insulină*

- Forma de prezentare a insulinelor trebuie cunoscută pentru a evita accidentele ce pot să apară prin confundarea acestora;
- Insulina rapidă – lichid clar; insulina intermediară – lichid tulbure, care se găsesc în flacoane de 10 ml cu 40 ui/ml respectiv100 ui/ml, sau în cartușe de insulină de 1,5 și 3 ml cu o concentrație de 100 ui/ml;
- Insulina de o anumită concentrație, va fi administrată cu seringi gradate corespunzător.

(În cazul în care se va folosi o seringă de 1 ml cu 40 ui pentru a injecta o insulină cu concentrația de 100 ui/ml, cifra care reprezintă doza propusă se va împărți la 2,5, altfel se va injecta o doză de 2,5 ori mai mare. Invers, când se folosește seringa de 100 ui/ml pentru a injecta insulină cu concentrația de 40 ui/ml, se va înmulți cifra care reprezintă doza propusă cu 2,5).

- Insulina din cartușe, va fi administrată cu Pen-ul;
- Păstrarea insulinelor se face la + 4^0C, în raftul pentru legume;
- Nu vor fi folosite flacoanele în care:
  - soluția de insulină a înghețat;
  - și-a schimbat culoarea – în situația în care flaconul a fost ținut în bătaia soarelui, sau pe calorifer;
  - soluția nu este limpede – prezintă flocoane care pot să apară și din cauza agitației flaconului;

Atitudinea în caz de hiperglicemie cu cetonurie

- Semnele clinice care atrag atenția asupra posibilității unei hiperglicemii >250 mg% sunt: setea și poliuria. Nerecunoscută la timp pentru a fi corectată, aceasta poate evolua spre cetoacidoză.
- Se corectează hiperglicemia prin creșterea cantității de IR ce urmează a fi injectată cu 2 – 4 ui, sau se face o injecție suplimentară de insulină rapidă care reprezintă 1/10 din doza / 24 ore în cazul în care hiperglicemia și cetoza au fost depistate între orele de tratament;
- Se face controlul glicemic și urinar tot la 3 ore:
  - dacă evoluția glicemiei este favorabilă, se reia ritmul normal de administrare al insulinei, cu control urinar până la dispariția cetonuriei;
  - dacă semnele persistă, se continuă administrarea de insulină rapidă suplimentară (1/10 din doza pe 24 de ore);
  - dacă semnele se agravează, insulina administrată suplimentar va reprezenta 1/5 din doza pe 24 de ore.

- În caz de vărsături, dureri abdominale, tulburări minore ale conştienţei, se va anunţa urgent medicul curant, sau se va prezenta la spital pentru internare.
- ***Niciodată nu se va întrerupe administrarea de insulină, chiar dacă alimentaţia nu este posibilă.***
- Se vor nota în carnetul de tratament: ora cu semnele prezentate şi rezultatul analizelor, dozele de IR administrate suplimentar.
- Se va consulta rapid medicul curant pentru a depista cauza acestei hiperglicemii cu cetoză.

Atitudinea în caz de hipoglicemie

- Semnele de hipoglicemie (foame, vertij, paloare, oboseală, tulburări de vorbire, tremurături, nervozitate, tulburări de vedere, tulburări de comportament), care pot apare în caz de rău hipoglicemic, trebuie cunoscute atât de copilul cu DZ, cât şi de cei din anturajul acestuia.
- Copilul cu DZ, trebuie să aibă permanent asupra lui legitimaţia de DZ şi câteva cuburi de zahăr.
- Gesturile de urmat în situaţii de rău hipoglicemic:
  - se va întrerupe orice activitate;
  - se controlează glicemia dacă, nu se pierde prea mult timp;
  - se administrează 5 g de zahăr pentru 20 kg greutate corporală;
  - dacă în câteva minute "răul" hipoglicemic nu dispare, se mai administrează aceeaşi doză de zahăr, după care copilul primeşte o felie de pâine sau un biscuit.
- În caz de pierdere a cunoştiinţei, o persoană din anturaj trebuie să injecteze subcutan sau intramuscular o fiolă de glucagon, după care "răul" hipoglicemic ar trebui să dispară în câteva minute, continuâdu-se cu administrarea de zahăr şi apoi a unui glucid cu absorbţie lentă (pâine).
- Dacă "răul" hipoglicemic nu dispare în 10 min. de la administrarea glucagonului:
  - se controlează glicemia;
  - se cheamă urgent ambulanţa pentru administrare de glucoză 33% intravenos;
  - sau se transportă bolnavul de urgenţă la spital.
- Se va trece în carnetul de tratament simptomatologia prezentată, valoarea glicemiei la care a apărut, modul şi cantitatea de glucide cu care a fost corectată.
- Se va căuta cauza acestei hipoglicemii, pentru a putea fi evitată sau corectată ulterior.

În familie

- Viaţa de familie nu trebuie centrată de copilul diabetic!
- Mediul familial este determinant pentru echilibrul diabetului!
- Copilul trebuie să simtă că nu este singur în faţa constrângerilor ridicate de

boală, că i se acordă încredere.
- Tratamentul şi analizele trebuie să reprezinte doar "instantanee" în viaţa cotidiană, copilul cu diabet fiind crescut şi educat la fel ca fraţii lui, la fel ca oricare altul.

La şcoală

- La începutul anului şcolar, elevul cu diabet împreună cu părinţii, vor informa personalul medical şcolar şi dirigintele despre această afecţiune.
- Profesorii, dar şi colegii, vor fi învăţaţi să recunoască semnele unei hipoglicemii şi vor învăţa care sunt şi cum se aplică măsurile de prim ajutor în această situaţie.
- Ar fi indicat, ca în permanenţă, să se găsească în incinta clasei, a şcolii (la frigider) un flacon de glucagon pentru situaţiile de hipoglicemii severe.
- ***Elevul cu diabet este un elev ca toţi ceilalţi, cu toate obligaţiile şcolare, dar câteva drepturi în plus.***
- Aceste drepturi, trebuie cunoscute atât de el cât şi de profesorii şi colegii lui:
  - i se va permite să mănânce în clasă în caz de hipoglicemie;
  - poate să meargă la toaletă în timpul orelor;
  - i se vor asigura condiţii să ia gustarea şi să-şi facă analizele şi injecţia de insulină.

La petrecere

- Copilul cu diabet poate participa la orice petrecere în familie, la prieteni, cu următoarele recomandări:
  - să evite excesele alimentare;
  - ***să cunoască echivalenţele glucidice în vederea efectuării schimbului corect între alimente ce conţin glucide de acelaşi fel (glucide lente între ele şi glucide rapide între ele),***
  - să calculeze conţinutul glucidic al alimentelor pentru ajustarea corectă a insulinei în funcţie de cantitatea de glucide consumată;
  - să-şi cunoască particularităţile proprii, legate de sensibilitatea la insulină în diferite momente ale zilei
  - vor fi preferate băuturile "light".
- După petrecere, se va supraveghea glicemia şi se va acţiona în consecinţă.

În voiaj

Călătoriile, nu sunt împiedicate de diabet!
Câteva sfaturi pentru copiii cu diabet care călătoresc în ţară sau în străinătate:
- Se va întocmi din timp o listă cu ce **nu trebuie uitat** (ceas, insulina, glucagon, seringi de insulină, "legitimaţia de diabetic", zahăr, biscuiţi, aparat şi bandelete pentru efectuarea glicemiilor).

- Se vor respecta condiţiile de păstrare a insulinei.
- Se va da atenţie decalajelor orare mai mari de 3 ore, situaţii în care se va stabili cu medicul curant adaptarea programului de injecţii şi a meselor.
- Vor fi preferate mijloacele de transport cel mai bine tolerate - atenţie la răul de transport!
- Atenţie la modificările de concentraţie a insulinelor străine! Se vor folosi seringi adecvate.
- ***Copilul cu DZ, nu va pleca niciodată singur în voiaj, indiferent că este drumeţie sau excursie, în ţară sau în străinătate.***

În vacanţă

- Inevitabil, în vacanţă vor avea loc schimbări de program de somn, de activitate fizică, de alimentaţie!
- Este deci nevoie de o adaptare rapidă a dozelor de insulină, cu analize mai frecvente în primele zile, pentru a se ajunge şi a se păstra un bun echilibru glicemic.
- Nu va fi neglijată completarea carnetului de tratament.
- La întoarcerea din vacanţă, va fi nevoie de o readaptare rapidă a dozelor de insulină, în funcţie de programul alimentar şi de activitate obişnuit.

Sportul

Activitatea fizică are un rol recunoscut în ameliorarea controlului DZ, dar în acelaşi timp, poate fi cauza unor hipoglicemii severe. Din aceste considerente, copiii cu DZ trebuie să ştie:

- Copiii cu diabet bine echilibrat, care ştiu să-şi adapteze dozele de insulină, pot practica (cu excepţia câtorva) toate sporturile, la nivel performant.
- Niciodată nu se va face sport susţinut înainte de micul dejun!
- !! **Sporturile cu risc** crescut pentru persoanele cu DZ, sunt:
  - alpinismul,
  - paraşutismul,
  - boxul,
  - scufundările.

Precauţii necesare în practicarea sporturilor de performanţă:

- Scăderea dozei de insulină corespunzător cu intensitatea şi durata efortului.
- ***Uneori, trebuie scăzută şi doza de insulină ce urmează a fi injectată după efort.***
- Se va lua un supliment de glucide dacă activitatea fizică nu a fost prevăzută sau dacă intensitatea acesteia o cere. Dacă efortul fizic este susţinut, este necesară consumarea de băuturi dulci în timpul efortului.
- Sportivul va avea în permanenţă la el zahăr şi o gustare suplimentară şi dacă

este posibil chiar glucagon şi materialul necesar pentru injecţie.

- ***Atenţie! Dacă efortul a fost intens şi prelungit, hipoglicemia poate apare destul de tardiv - chiar la 2-3 zile după efort.***
- Îmbrăcămintea dar mai ales încălţămintea va fi confortabilă din punct de vedere termic, lejeră şi igienică - nu se vor folosi materialele sintetice.

Înarmaţi cu toate cunoştinţele teoretice şi practice despre DZ, dar mai ales în condiţiile realizării unei "prietenii" cu boala, se poate aspira la performanţă în sport, ca de altfel în orice altă meserie.

Exemplele de campioni în diferite sporturi care au DZ întăresc convingerea că sportul de performanţă nu este contraindicat pentru cei cu DZ, dimpotrivă, este chiar un factor de sănătate, cu condiţia unei activităţi ordonate şi a unui echilibru biologic cât mai apropiat de normal.

Igiena

Copiii cu DZ, la fel ca şi ceilalţi de altfel, trebuie să respecte regulile de igienă generală.

- Prin susceptibilitatea crescută pentru infecţii a copiilor cu DZ dezechilibrat, dar şi prin dezechilibrele glicemice pe care aceste infecţii le pot provoca, copiilor cu DZ li se impune o mai mare rigurozitate în menţinerea unei bune igiene a tegumentelor (cu atenţie specială pentru igiena picioarelor), mucoaselor şi dinţilor.
- Începând de la 3 ani, copilul va fi învăţat să folosească corect periuţa de dinţi.
- Se recomandă periaj obligatoriu după fiecare masă, care să dureze 3 – 5 min.

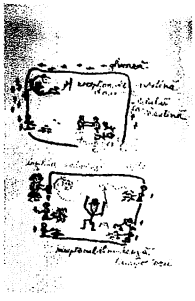
Dimineaţa, se recomandă periajul dinţilor înainte de masă, pentru a împiedica glucidele de la micul dejun să acţioneze prin intermediul plăcii dentare formate în cursul nopţii.

- Periuţele vor fi schimbate la 2 – 3 luni;
- În cazul unui dezechilibru neexplicat altfel al DZ, trebuie consultat şi medicul stomatolog;
- În cazul unor afecţiuni stomatologice, controlul glicemic şi urinar se va face mai des, cu adaptarea dozelor de insulină în funcţie de autocontrol;
- În caz de extracţie, aceasta va fi programată dimineaţa, pentru a nu perturba prea mult ziua de tratament.

TABERELE MEDICALE PENTRU COPIII CU DIABET ZAHARAT ORGANIZATE DE CLINICA I PEDIATRIE DIN 1980.

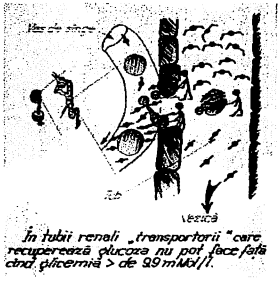
LECŢII DE EDUCAŢIE MEDICALĂ
NĂDRAG 1987

LECŢII DE EDUCAŢIE MEDICALĂ
BOGDA 1992

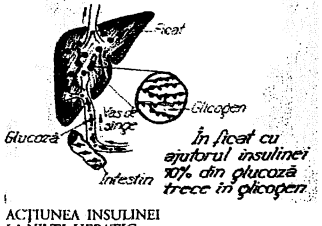


ROLUL INSULINEI ÎN TRANSPORTUL GLUCOZEI

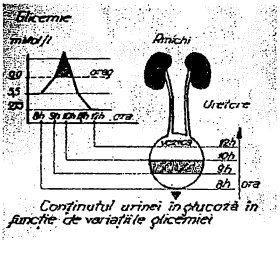
IMAGINI SUGESTIVE DIN PRIMA CARTE DE EDUCAŢIE MEDICALĂ ADRESATĂ COPIILOR CU DIABET (1990 TIMIŞOARA)



EXPLICAREA FORMĂRII GLICOZURIEI

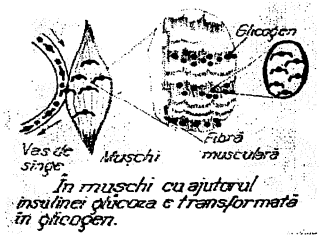


ACŢIUNEA INSULINEI LA NIVEL HEPATIC

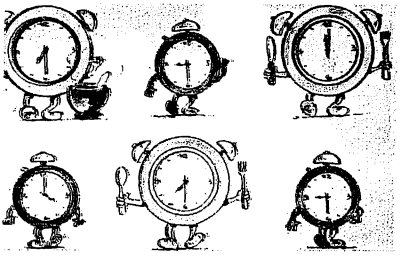


EXPLICAREA APARIŢIEI GLICOZURIEI

ACŢIUNEA INSULINEI LA NIVEL MUSCULAR



ALIMENTAŢIA
IMAGINI SUGESTIVE

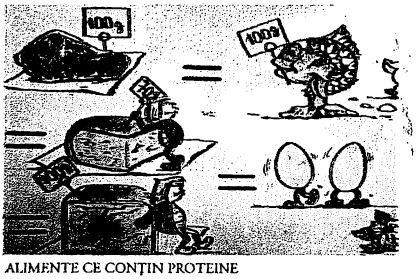


ORARUL MESELOR

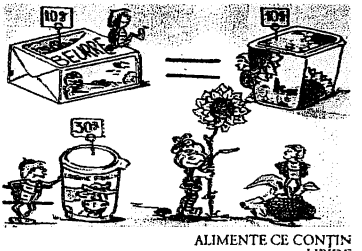
ALIMENTE INTERZISE

CLASIFICAREA GLUCIDELOR
DUPĂ VITEZA DE ABSORBŢIE

CONŢINUTUL GLUCIDIC
AL FRUCTELOR



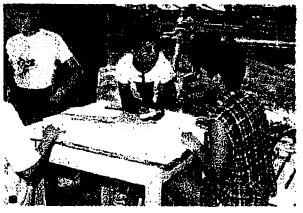
ALIMENTE CE CONŢIN PROTEINE



ALIMENTE CE CONŢIN
LIPIDE

IMAGINI DIN TABĂRĂ

EFECTUAREA GLICEMIEI, COMPLETAREA CARNETULUI DE TRATAMENT



STABILIREA DOZEI DE INSULINĂ

INJECȚIA CU INSULINĂ

ORA MESEI

ÎN EXCURSIE

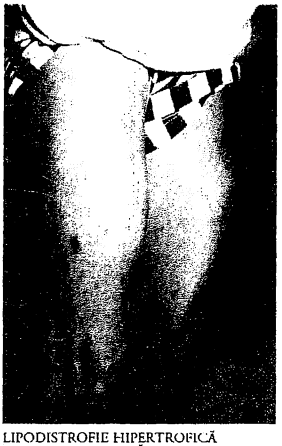
... LA SCĂLDAT

CABANA SUSPENDATĂ (NĂDRAG)

CARNAVAL

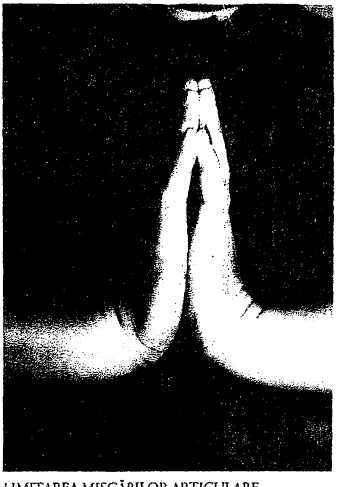
FOC DE TABĂRĂ

COMPLICAŢIILE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1
(imagini din cazuistica proprie şi din tabără)



LIPODISTROFIE HIPERTROFICĂ
POST INJECŢIONALĂ

NECR[illegible]OZĂ LIPOIDICĂ



LIMITAREA MIŞCĂRILOR ARTICULARE
(CHEIROARTROPATIA)
stadiu III/IV STARKMANN-BRINK

FOTOGRAFIE POL POSTERIOR
(DR. GH. MUNTEANU)
CLINICA OFTALMOLOGICĂ
TIMIŞOARA

ANGIOGRAFIE
CU FLUORESCEINĂ
(DR. GH. MUNTEANU
CLINICA OFTALMOLOGICĂ)
TIMIŞOARA

INDEX ALFABETIC

A
Abbos, 49
Absenteism, 439
Absenţa congenitala a pancreasului, 394
Abcese postinsulinice, 173
Abuz de droguri, 436
Acantosis nigricans, 13, 84, 85, 407-409
Acceptare, 428, 439
Acetoacetat, 185, 215, 281
Acetona, 185, 215
Acetotest, tablete 185, 219
Acid β-hidroxibutiric, 185, 215, 219, 263
Acid glutamic, 12
Acid lactic, 215, 263, 328
Acid nicotinic, 11
Acidoza, 68
  vezi cetoacidoza diabetica
Acizi graşi, 285
Act identitate,
  vezi carnet tratament
Activitate prelungită, 328
Activitate, 327, 380
  vezi exerciţiu,
Adaptare, 181, 198-204
  psihosocială, 426
ADCC, 57
Addison, maladie, 89
Adler Berg, 288
Adolescent , 143
  doze multiple, 143
Adolescenţa , 29
Adrenalină, 209, 263
Afecţiuni endocrine, 11, 13
Alanină, 263
Alcool, 15
Alele, 26, 30
Alimentaţie, 285-310, 333, 400, 402
  adolescent, 287
  antepreşcolar, 286-287
  în diabetul zaharat
    adaptare, 301
    apa, 297
    educaţia dietetică, 304
    edulcorante, 297
    fibre, 297
Alimentaţie
  în diabetul zaharat (continuare)
    glucide, 290
    istoric, 287
    lipide, 294
    listă, 437
    minerale 297
    obiective, 289,
    plan alimentar, 307
    proteine, 294
    vitamine, 298-299
  preşcolar, 287
  şcolar, 287
Allen, 288
Aloxan, 105
Alopecie, 407
Amadori, 347
Amenoree, 361
Amidon, 290
Amilina, 484
Aminoacizi, 285
Analogi de insulină, 88, 115, 119, 196
  vezi lispro,
Anamneză, 65, 69,
Anemia pernicioasă, 407, 421
Anemia hemolitică, 408
Anemia megaloblastică, 86
Anemia megaloblastică tiaminresponsivă, 86
Angiografie fluoresceina, 456
Anomalii ale lipidelor serice, 68
Anomalii ale undei T, 213
Anticorpi, 471
  anti carboxipeptidază, 55
  anti celule insulare, 54, 68, 470
  anti hormon tireostimulator, 417
  anti T3, 417
  anti T4, 417
  anticelulă parietală gastrică, 56
  antiinsulinici, 55, 112
  antimicrosomali, 417
  antireceptor insulinic, 55
  antisuprafaţă celulară β pancreatică, 55
  antitireoglobulină, 417
Anticorpi monoclonali, 55
Anticorpi tiroidieni , 56, 417

Antigene majore de histocompatibilitate, 10, 12, 48, 49
Antigenitatea insulinei
autoimunitate, 51
Anxietate, 272, 426, 430, 437, 440
Apoptoza, 58
Aport de lichide (hidric), 63, 64, 227
Arbore genealogic, 27
Asparaginaza, l, 90
Aspartam, 300
vezi edulcorante,
Ataxia friedreich, 85
Atitudine, 397, 403
Atrofie, nerv optic, 83
Autocontrol cotidian, 182, 191-204
Autocontrol urinar, 183-186
Autocontrol glicemic, 150, 186-190, 345
Autocontrol , 181-198, 400
pompa de insulină, 164
Autocontrol glicemic, 150
vezi autocontrol la domiciliu
Autoanticorpi, 407-409, 410
Autoantigene, 48
Autoimun, 25
Autoimunitate, 12, 73
Autoinjecţiile, 432, 433
Autoîngrijirea la copilul de 5-9 ani, 184
Autonomie (decizională), 182, 192, 432
Autoreglare hepatică, 263

B

Banting Frederick Grant, 4
Bariera hemato-encefalică, 216
Basal prandial terapia, 136-152, 197-198
Băuturi alcoolice, 306
Be(broteinheit), 294
Bere, 306
Best Charles, 4
Beta hidroxi butirat, 185
vezi acid β-hidroxibutiric
Beta thalasemie, 88
Bicarbonat, 214, 230
Bicarbonatul de sodiu, *vezi* bicarbonat
Boala celiacă, 396, 408, 420
Boala, 417
Addison, 89, 413
Boală tiroidiană, 415, 416
Boli autoimune, 419
hipertiroidism, 415
hipotiroidism, 419
Brink-Starkmann,criterii, 464
Brittle diabetes, 370
vezi diabet instabil
Bulimia, 437
Bunici 314
educaţie, 314

C

CAD, *vezi* cetoacidoza diabetică
Calorii (kcal), 285-289
Capacitate cognitivă, 181,182
Capricii alimentare, 287
Carne, 305
Carnet tratament, 340
Călătoria, 377
vezi vacanţe
Cămin-spital, 376
Căsătoria, 382
Cefalee, 65
Celula beta pancreatică, 3, 12-13, 25, 49, 88, 100, 105
Celule nativ ucigaşe, 56
Celulele T activate, 28, 56, 59, 408, 420
Centrul medical Buziaş, 380
Cereale, 304.
Cetoacidoza diabetică, 207-260
acidoza hipercloremică, 255
acidoza metabolică în, 214
adrenalina în, 209
afectarea SNC în, 216
bicarbonatul în 214, 230
cetogeneza, 214
complicaţii, 250
cortisolul în, 209
deshidratarea, 211
diagnostic diferenţial, 222
edeme postinsulinice, 255
edemul cerebral acut, 250
etiopatogenie, 207
factori declanşatori, 236
fiziopatologie, 210
fosfatul în, 213, 230
funcţia cardiovasculară, 217
funcţia renală, 211
glucagonul în, 208
greşeli de evitat, 235
hipoglicemia, 252
hipopotasemia, 253

hormonul de creştere în, 209
insuficienţa renală acută, 253
insulinoterapia în, 231
monitorizarea, 237
necesar insulinic, 234
necesarul hidric, 227
noradrenalina în, 209
potasiul în, 212, 229
profilaxia, 255
recurentă, 258
semne de alarmă, 236
semne de şoc, 226
sindromul de aspiraţie, 254
sodiul în, 212, 228
stadializarea, 219
tablou biologic, 218
tablou clinic, 218
test urină, 184
tratamentul, 225
acidozei metabolice 230
cu insulină *vezi* insulinoterapia
după reechilibrarea metabolică 250
factorilor declanşatori 236
reechilibrare hidro-electrolitică 225
schema ISPAD, IDF, WHO 242
schema Lestradet modificată 244
schema Lestradet şi Dieterlen 240
schema Plotnik şi Sperling 247
stării de şoc 255
Cetonemia, 72, 211, 215
Cetonuria,
autocontrol, 185-187
cetoacidoza 219, 223, 238
diagnostic diferenţial, 66, 72
Chirurgia, 364
vezi zilele de boală
Ciclamat, 289
Ciclosporina, 89
Citokine, 54, 57
Citomegalvirus, 11
Cistinoză, 89
Clinitest, 183
Clasificarea diabetului, 9-14, 29
Colesterol, 68, 445
Coma diabetică, *vezi* cetoacidoza diabetică, coma hiperglicemică, coma hipoglicemică
Coma hiperglicemică, 223
Coma hipoglicemică, 223
Complementul, 56
Complexul major de histocompatibilitate, 32
Complianţa, omiterea insulinei, 97
Complicaţii, 443-468
clasificare, 443-444
nutriţionale, 444-445
metabolice, 445-446
cronice, 446-465
Complicaţii renale *vezi* insuficienţa renală
Componenta familială, 26
Componenta genetice, 25
Comunicare telefonică, 95
Constrângere, 431
Consultaţie, 246
Contracepţie, 385
Contrareglare, răspuns, 264
Conţinutul educaţiei, 319-321
Convulsii, 250, 271, 272
Copil
consiliere, 429
preşcolar, 183, 429
Copilul de vârstă şcolară,
diabetul zaharat la copilul de 5-9 ani, 429
vezi adolescentul
Coreea Huntington, 85
Corpi cetonici, 185-188, 211, 215
Corticosteroizi, 71, 264, 437
vezi steroizi,
Cost, *vezi* probleme financiare, 187
Creştere, 357, 360-361, 456-457, 496-450
vezi înălţime, greutate,
Criterii de apreciere, 204
Criterapie retiniană, 458
Criză biologică, psihologică, 43, 425, 430-431, 436
Cromosom, 38-41, 43
6, 33
11, 41
Czernikow, 312

D

Dawn, fenomen, 140, 143, 149, 171, 201
DCCT (diabetes control and complications trial), 6, 261, 312, 443
Decarboxilarea acidului glutamic, 48, 471
Debut, 65, 66, 74, 431
Defecte congenitale, genetice,11, 79, 81, 83
vezi anomalii congenitale,
Deficienţa poliendocrină, 89

Deficit
absolut de insulină, 10
glucidic, 185-186, 190
relativ de insulină, 10
Depresie, 426, 436
Deshidratare, 64, 65
în cetoacidoza diabetică, 211, 220, 225
Dextrostix, 188
Dezvoltarea
cognitivă, afectivă, 435
Eu-lui, 425, 428
Diabetul la preşcolar, 201-202
Diabetul insipid, 83
Diabetul lipoatrofic, 109
Diabetul zaharat
clasificare, 9
copil mic, 395
debut, 65, 74, 95, 97, 135, 162-166, 399
definiţie, 9
nou născut, 393-394
perioada de stare, 75, 135
preşcolar, 395
remisiune, 74, 135, 163, 166, 399
sugar, 394
Diabet zaharat neinsulinodependent tip 2, 79
Diabet gestaţional, 11
Diabet neonatal, 11
Diabet secundar, 13
Diabet renal glicozuric, 70
Diafragme, 388
Diagnosticul diabetului zaharat, 63-77
clinic, 64
de laborator, 66
diferenţial, 69
Diazoxidul, 11
Dietetician, 304
Diferenţe teritoriale ale incidenţei, 17
Diferenţe sezoniere ale incidenţei, 21
Discutarea terapiei, 342
Dislipidemii, 445
Dispensarizare, 339
Dispozitive intrauterine, 387
Distribuţia "nord-sud", 18
DIU, *vezi* dispozitive intrauterine
Diuretice, 15, 71
în edemul cerebral acut, 252
în insuficienţa renală, 253
Dizaharide, 290
Doze fixe, 182
DQ, 47, 49, 420
Durerea abdominală, 65

E

Echipa de tratament, 187, 428
Echivalenţe glucidice, 294, 507
Edem
cerebral, 250
insulinic, 174
papilar, 251
Educaţie,
definiţie, 311
Educaţia medicală, 311-326
caracteristici, 314
conţinut pedagogic, 319
eşecuri, limite, 323-324
modalităţi, 315
particularităţi, 312
program structurat, 316
rezultate, 321-323
Educaţie continuă, 314
Efect citopatogenic direct, 48
Efectul Somogy, 276
Efort fizic, 198
Electrocardiograma, 213
Endocrinopatii, 409
Enurezis, 164
Epidemiologie, 17, 262
Epitop, 49
Etiologia diabetului, 11
Etiopatogenia diabetului zaharat, 47-62
EUA, 342, 450
Excreţia urinară a albuminei, 342, 350
Exerciţiu
copil mic, 396
şcolar, 198

F

Factori de mediu, 25, 27, 48
Factori de risc, 438
alimentari, 48
genetici, 47
imunologici, 50
infecţii virale, 48
materno-fetali, 50
mediu, 48
retinopatie, 455
sistemul HLA, 47, 49

Factor nuclear hepatocitar, 11, 13
Factor de necroză tumorală, 57
Falsificare carnet tratament, 323
Familie, 374, 397, 398, 403
Fenitoin, 71
Fenomen Dawn, 140, 143, 149, 171
Fenomen Somogy, 276
Fenotip, 28
Feocromocitom, 11
Fibroza chistică, *vezi* mucoviscidoza
Filtrare glomerulara, 183, 184, 211, 451
Fosfat, 213, 230
Fotocoagulare cu laser, 417
Fotografii retiniene, 457
Fraţi,
  perechi de, 27, 31
Fructe, 305
Fructoza, 299
Fructozamina, 70, 96, 351
Frustrare, părinţi, 438-439
Fund de ochi, 457

G
GAD, 55
Galactozuria, 71
Gastrită autoimună, 421
Gemeni
  monozigoţi, 27, 360
  dizigoţi, 27
Gena insulinei, 84
Gene, 27, 29, 37-38
Genetic, 9-15, 25
  HLA, 47-49
  Imunogenetic, 53
Genetică moleculară, 25
GH, *vezi* hormon de creştere,
Glicemia, 95
Glicemia bazală, 74
Glicogen, 290
Glicogenoliza, 264
Glicohemoglobina, 347
Glicoliza anaerobă, 329
Glicozilarea proteică, 347
Glicozuria, 183-185, 198-204, 261, 95
Glucagon, 87, 264, 279-280, 329, 490,
Glucokinaza, 13, 29, 81
Glucide, hidrati de carbon, 278, 285-290
Glucometer, 187
Gluconeogeneza hepatică, 264, 328
Glucoza intravenoasă, 280
  imunologia diabetului, 61
Glucoza
  imunologie, 54
Glucozoxidază, 183
Grăsimi saturate *vezi* lipide
Grăsimi saturate, *vezi* lipide
Grefă, 486
Greţuri, 272
Greutate scăzută, 361
  cetoacidoza, 218, 220

H
HbA1, 75
HbF, 349
HbA1c, 75, 86, 96
  vezi hemoglobina glicozilată
HDL colesterol, 445
  vezi colesterol,
Hemoglobina A1, *vezi* HbA1
Hemoglobine glicozilate, 75, 347
Hemosideroza, 88
Hepatita, 407
Heterogenitate genetică, 28
Heterozigot, 35, 36
Hiperfiltrarea glomerulară, 451
Hiperglicemia, 69-71, 181, 191-204
Hiperinsulinemie, 266-267, 269
Hiperlipidemie, *vezi* lipide
Hiperlipoproteinemia, 355, 446
Hipertiroidism, 412, 418
Hipertrigliceridemie, 68, 445
Hiperprotecţie, 440
Hipoglicemia nocturnă, 271, 276, 282, 433
Hipoglicemia recurentă, 275
Hipoglicemia asimptomatică, 190, 193, 194, 274-275
Hipoglicemia, 261, 429
  autoimună, 410
  preşcolar, 396
Hipomagnezemia, 68
Hiponatremia, 68
Hipopotasemie, 68
Hipotiroidism, 68, 418, 419
Hipoxia, 71
Hirsutism, 13
HLA sistem, 9-15, 26-28, 31-38, 47-49, 420, 470
  DR3, 47-49

DR4, 47-49
Homozigoţie, 34
Hormoni tiroidieni, 415
Hormon de creştere, 169, 172

I
ICA, *vezi* anticorpi anticelule insulare
IG, *vezi* index glicemic,
Igienă, 506-509
Imunitate, 54
vezi imunologie,
Imunogenetica, 37
Imunoglobuline
IgG anti BSA,48
Imunologie
anticorpi şi, 54
autoimunitate, 50
imunogenetica, 53
mediată celular, 56
Incidenţa diabetului zaharat, 13, 17
în America de Nord, 20
în Europa, 18
în România, 20
Inconştient, *vezi* stare de conştienţă
Index glicemic, 147, 291-292
Infecţii, 198
cetoacidoza, 236
virale, 48
Infuzia continuă subcutanată de insulină, 479, 480, 481
Injecţie, 198-204
Insuficienţa renală, 183, 253, 426
Insule langerhans, 3, 86, 487
Insulina
absorbţie,după injectare, 127-130, 145
acţiune prelungită, 115-117
alergia la, 173
analogi, 115,119,122
anticorpi antiinsulinici, 29
biosinteză, 101
clasificare, 112
combinaţii, 118,119
concentraţie, 114
degradarea, 109,129
dozare, 134, 140, 143-145, 148, 155
imunologie-creşterea răspunsului la anticorpi, 54
injecţia de, 123,125,141
insulina Lispro, 483
intermediară, 115,117
lentă, 115,117
Lispro, *vezi* analogi, 115, 119, 122
necesar, 135-135, 141, 142, 170-171
bazal, 135, 145
prandial, 145
origine animală, 112
păstrare, 121
premixate, 115, 118
rapidă, 115, 116
reacţii adverse, 173-175
receptorul de, 106
reglare, 103
rezistenţa la, 105, 172, 174
secreţie bazală, 102, 137-139
prandială, 103, 137-139
endogenă, 120
sensibilitatea la, 170-173, 396
stocaj, 102
structură, 99
ultralentă, 115
umană, 113
variaţii circadiene, 169, 171
Insulinoterapia
adolescent, 168, 401-402
în debutul DZ, 162-166
în remisiune, 166-168
nou născut, 394
preşcolar, 167, 399
sugar, 394
Insulina bolus, 198-200, 223
Insulina de 2 ori/zi , 200-202
Insulinita, 51
Interleukina,
IL1, 48
IL12, 59
Insulinemia, 68
Insulinorezistenţa, 88, 109, 364
Integrarea socială, 374-381
Interferon, 57
Intervenţia imună, 51, 54
Intervenţii chirurgicale, 368
Ionogramă sanguină, 68
Iontoforeză, 481
Istoria naturală a diabetului zaharat, 73
Istoric familial, 26

Î
Înălţime, 398

Întârziere pubertară, 361

J
Jet injector, 123
Joc
  educaţie prin, 313
Joslin Elliot Proctor, 4, 79, 93

K
Ketodiastix, 185 - 188
Ketostix, 185
Kussmaul respiraţie, 220, 221

L
L asparaginaza, 90
Langerhans Paul, 3
Lapte, 305
LDLC, 445
Leprechaunism, 84,109
Leptina, 484
Lestradet, 5, 6, 79, 288
Lichidul cefalorahidian
  pH-ul în cetoacidoza diabetică 217, 251
Limfocit, 56, 59, 408, 420
Limitarea mişcărilor articulare, 463
  clasificare, 464
Linkage, 30, 31
Lipide, 286
Lipodistrofie, 174
Lispro, *vezi* analog insulină
LMA, 463
Luna de miere, *vezi* remisiune

M
Macroangiopatie, 306
Macrofag, 50, 59
Manitol, 300
Management, 339
Margarina, 306
Marker, 30
Markeri genetici, 73
Mecanism autoimun, 51, 408
Meliturii, 70, 72
Mering Joseph von, 2
Meserii, *vezi* orientare profesională
Metode epidemiologice, 17
Micral-test, 342, 452,
Microalbuminuria, 452
Microangiopatia, 82, 446-463
Miopatii, 411
Minkowski Oscar, 2
Modificări neurologice, *vezi* neuropatie
Mody, 11, 79
Monitorizare la domiciliu, *vezi* autocontrol
Monitorizare nocturna, 189
Monitorizarea la miezul nopţii, 189
Monozaharide, 290
Monozigoţi, 12
Morbiditate, 12-13
Mucoviscidoza, 11, 86
Mutaţii genetice, 82

N
Necesar energetic, 285
Nitroso derivaţi, 49
Necesar insulinic, 75, 196-204
Necrobioza lipoidică, 341, 464
Nefropatie, 448
Neuropatie, 458
Nicotinamida, 473
Nonconformism, 287

O
Obezitate, 136, 140, 404
Oligurie, 211, 220, 225
Orarul meselor, 306-307
Orientare profesională, 345
Osmoli idiogeni, 214
Ouă, 306

P
Pacient, 63
Pâine, 304-305
Pancreas, 488
Pancreatită autoimună, 51
Paulescu, 3, 99, 111
Părinţi, *vezi* familie,
Peptid C, 68, 84, 100, 135, 483, 484
Peptide, 482
Perioada latenţă , 74
Permis conducere, 381
Petren, 287
pH sanguin, 214, 221, 230
  relaţia cu pH-ul cerebral, 216
Phenotiazinele, 15
Polidipsie, 63, 64
Poliendocrinopatii, 411
Polifagia, 63, 64

Poliol, 447
Polipnee, 64, 220, 221, 230
Pompa de insulină, 479
Porfiria, 11
Potasiu, 212, 229
Prag renal, 184, 269
Prag glicemic cerebral, 267
Predicţia bolii, 469
Predispoziţie genetică, ereditară, 25
Prelucrare computerizată, 192-196
Preşcolar, 63, 144
Prevalenta diabetului zaharat, 23, 63
Prezervativ, condom, 388
Profesia, 381
Proinsulina, 100
Proteine, 286
Psihiatru, 427, 441
Psiholog, 94, 345, 427
Psihoterapie, 438
Pubertate, 75, 430

R
Raport lipide polinesaturate/saturate, *vezi* lipide,
Reacţii, 426
Relaţii, 430
Remisiune, 74, 75, 106, 440
Reovirus tipul III, 48
Respectul de sine, 439
Respiraţie Kussmaul, 65, 221
Responsabilitaţi parentale, 425, 429, 432, 440
Retard mintal, *vezi* sindrom Down
Retinopatia, 453
Retinopatie preproliferativă, 456
Rezistenţă, 425
  la insulină, 13, 84, 231
Risc relativ de diabet, 10
  vezi factori de risc,
Rolul steroizilor, 437
Rude, 10
  genetică, 27

S
Scăderea toleranţei la glucoză, 14, 74
Scădere ponderală, 63, 64, 65
Screening complicaţii, 342
Secvenţialitatea adaptării insulinei, 196
Semnul rugăciunii, 463
Semne
  biologice, 9
  clinice, 9
Separarea de părinţi a copiilor, 430
Sindromul
  Blizzard, 411, 413
  Down, 11, 85
  Fanconi, 70
  Goodpasture, 407
  Hemolitic uremic, 11, 89
  Herman, 85
  Klinefelter, 11, 85
  Laurence Moon Biedl-Bardet, 11, 85
  Mauriac, 443-444
  Mendenhall, 11, 84, 109
  Nobecourt, 443, 444
  Poliglandular autoimun, 411
  Prader Willi, 11, 85
  Pseudo Refsum, 85
  Rabson-Mendelhall, 84
  Schmidt, 411
  Siep-Lawrence, 11
  Turner, 11, 85
  Wolfram, 11, 83
Sistem familial, 427, 435
Sistem programat de eliberare a insulinei, 479
Sistem nervos central
  afectarea în cetoacidoza diabetică, 216
Sodiu, 212, 228
Sorbitolul, 300
Spitalizare, 96, 97
Sportul, *vezi* exerciţiul fizic, 327
Statistică, 192-195
Stadiile Tanner, 361
Stolte Karl, 5, 288
Streptozotocin, 90, 105
Stres emoţional, 74
Studii familiale, 26
Studii pe gemeni, 27, 360
Subinsulinizare, 261
Substanţe osmotic active, 214
Sugar, 63
Supraveghere, 429
Surditate, 83, 86
Susceptibilitate genetică, 31-35

Ş
Şcoala, 374-376

de diabet, 377
Şcolar, 63
Şocul, 426

T
Tabără, 6, 377-380
Tacrolimus, 89
Tahicardia, 272
Talia, 204, 360, 495
TAP, 60
Terapie genică, 32
Test
toleranţa la glucoză, 103
cromatic, 457
Teste de toleranţă la glucoză, 4-15, 66-68, 74, 103
Teste de urină, 185, 433
Tiroidite, 407, 411, 415
Hashimoto, 89, 407, 418
Toleranţa orală la glucoză, 66-67
Tomografie computerizată, 251
Transmitere, 26-28
Transplant ,476,485,486
Tratament convenţional, 153, 161
Tratament intensiv cu insulină, 138-152, 159-161, 192, 203
Trigliceride, 445
Trisomia 21, *vezi* sindromul Down
TTGO, *vezi* teste de toleranţă la glucoză
TSH, *vezi* hormonii stimulatori tiroidieni, 68, 89
Tulburări endocrine autoimune, *vezi* anticorpi, 11
Tulburări de comportament, 426, 428, 435

Ţ
Ţesut adipos subcutanat, 125

U
UG, *vezi* unitate glucidică, 294
Ulei, 306
Unitate glucidică, 143, 294
Unt, 306
Unităţi convenţionale, 494
Unităţi internaţionale, 494

V
Vacanţe, 136, 377
Vărsături ciclice, 72, 73
Vârsta, 15, 63
Vezica neurogenă, 84
Vin, 306
Virusuri, 48
Vitiligo, 407, 411
Vitrectomia, 457
VLDL, 446
Von Norden, 287

W
Whipple, 262
Wagner, 288

Z
Zaharina, 298
Zahăr, 305
Zile de boală, 364
principii de tratament, 364-366
indicaţii de internare, 366
Zinc, 117, 119, 121

Erată

Pag.	Paragraful	Rândul	În loc de	Se va citi
63	7	5	simțul	spiritul
65	7	5	250 mg glucoză	250 g glucoză
75	4	8	a echilibrului	a dezechilibrului
109	Ultimul rând		scăderea necesarului insulinic	scăderea degradării insulinei
118	5	10	Analog de insulină 25% + insulină NPH 75% = Humamix (Lilly)	Humalog Mix 25 = 25% insulină lispro și 75% suspensie de protamină a insulinei lispro (Lilly)
119	5	2	din 1986	din 1996
153	1	3	1-2 injecții insulină	1-3– injecții insulină
153	1	4	Obligativitatea a 6 mese/zi (3 principale + 3 gustări)	Obligativitatea a 6 mese/zi (3 principale + 3 gustări) în cazul utilizării IR ca insulină prandia
163	5	2	5 g%	5 g‰
170	Fig. 9.29			(După P. Hurter)
183	5	5	2 g%	2 g‰
218		2 de jos	340 mOsm/kg	340 mOsm/l
231	1	1	NaHCO3 1,4‰	NaHCO3 14‰
257		7 de jos	asupra mijloacelor de debut	asupra modalităților de debut

ISBN: 973-9485-68-5
© Editura Marineasa

Consilier editorial - Gabriel Marineasa
Tehnoredactare computerizată - Adrian Crăciun
imprimat la
TIPOGRAFIA MARINEASA
Str. Mureş nr. 34, 1900 Timişoara
Telefon: 094-205 881

Cărţile Editurii Marineasa se pot comanda şi pe Internet
la adresa: www.cartea.ro